

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**Valoración de la eficacia del tratamiento de
mantenimiento con infliximab a largo plazo en
la enfermedad de Crohn fistulizante perianal
mediante resonancia magnética**

TESIS DOCTORAL

Marta Isabel Calvo Moya

2007

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es fruto de la colaboración de numerosas personas, quienes han dedicado su tiempo, sus conocimientos y su cariño a ayudarme en su realización.

En primer lugar deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los Drs. Luis Abreu y Maria Isabel Vera, directores de esta tesis doctoral. Sus ideas, apoyo y amistad han sido la base de mi interés hacia esta enfermedad tan compleja y del desarrollo de mi trabajo de doctorado.

Deseo manifestar mi más sincera gratitud a los Drs. Miguel Pastrana y Patricia Fraga, miembros del Servicio de Radiología del Hospital Puerta de Hierro. Ellos han realizado las pruebas radiológicas a los pacientes incluidos en el presente trabajo. Su colaboración ha sido clave para el desarrollo de esta tesis doctoral.

Igualmente, me siento especialmente agradecida al Dr. Fernando García, epidemiólogo y miembro del Servicio de Nefrología del Hospital de Puerta de Hierro. Sin su ayuda, este trabajo no habría podido ser posible. Su profesionalidad, accesibilidad y paciencia han sido esenciales en el diseño, orientación e interpretación del estudio.

No puedo dejar de mencionar la importante labor que Isabel Millán y Begoña Ayuso, miembros de la Unidad de Estadística del Hospital Puerta de Hierro han desarrollado en el análisis estadístico de los datos. Sin ellas, este trabajo no habría podido ser concluido.

Siento especial agradecimiento a los cirujanos de la unidad colorrectal, en especial al Dr. Sánchez-Movilla, por sus continuas enseñanzas.

Especial mención se merecen mis compañeros del Servicio de Gastroenterología, los Drs. Antonio Corujedo, Cesar Barrios, Aurelio Garrido, Jose Luís Calleja, Natalia Fernández Puga, Juan de la Revilla y, más recientemente, Jose Luís Marínez y Fernando Pons, con su dedicación, profesionalidad, cariño y amistad han hecho que sea una especialista convencida y satisfecha del trabajo bien hecho. Mis residentes mayores, los Drs. Yago González, Alberto Herreros y Elena Navarrete, con sus continuos consejos, me han hecho ser mejor médico y mejor persona. Especial cariño guardo a mis compañeros de residencia, la Dra Beatriz Peñas, compañera inseparable de viaje, a los Drs Andrea Gongorra, Elba Llop, Belén Botella, Aurora Burgos, Beatriz Álvarez, Virginia Matallana, Mariano Gonzalez-Haba y Virginia Robles, a los que me une el esfuerzo del día a día y la satisfacción de su amistad. Del mismo modo, quiero agradecer a las enfermeras y auxiliares del Servicio su infinita paciencia y ayuda a que sea lo que soy hoy.

Parte esencial de este trabajo, he de agradecerse a las secretarias, Eva, Aurora y Livia, ya que sin ellas hubiera tenido que pasar tardes infinitas en el archivo de historias clínicas.

Gracias a los compañeros residentes y adjuntos del Servicio de Farmacología Clínica por facilitarme los datos sobre el tratamiento con infliximab en nuestros pacientes. Han evitado que se cometieran sesgos de información y me han facilitado enormemente el trabajo.

Como no, gracias a todos los pacientes con enfermedad de Crohn que se han cruzado en mi camino. Su valentía y coraje es digna de admiración. Ellos me ayudan a mantener la ilusión por mi trabajo.

Igualmente deseo expresar mi gratitud a los laboratorios farmacéuticos Schering-Plough y, en especial a Javier Sanchez de la Poza, por haberme concedido una beca de investigación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal pues sin su apoyo no hubiera sido posible finalizar este proyecto.

LISTADO DE ABREVIATURAS

EII:	Enfermedad inflamatoria intestinal
EC:	Enfermedad de Crohn
CU:	Colitis ulcerosa
HLA:	Antígeno mayor de histocompatibilidad
NF-κB:	Factor nuclear kappa beta
LT:	Linfocitos T
APC:	Células presentadoras del antígeno
IL:	Citoquinas
IFNγ:	Interferón gamma
TNFβ:	Factor de necrosis tumoral beta
TNFα:	Factor de necrosis tumoral alfa
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
MAI:	<i>Mycobacterium avium</i>
TB:	Tuberculosis
Ig:	Inmunoglobulina
EPA:	Enfermedad perianal
PDAI:	<i>Perianal Disease Activity Index</i>
AGA:	Asociación Americana de Gastroenterología
EBA:	Exploración anal bajo anestesia
RM:	Resonancia magnética
CDAI:	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
TAC:	Tomografía axial computarizada
5-ASA:	Aminosalicilatos
OR:	<i>Odds ratio</i>
IC 95%:	Intervalo de confianza del 95%
FK-506:	Tacrolimus
FDA:	<i>Food and Drug administration</i>
ATI:	Anticuerpos antiinfliximab
CLASSIC:	<i>Clinical Assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as an Induction Therapy in Crohn's Disease</i>
UEGW:	United European Gastroenterology Week
CHARM:	<i>Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance</i>
GM-CSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
MM:	Mofetil micofenolato
VCAM-1:	Molécula de adhesión celular vascular
ICAM-1:	Molécula de adhesión intercelular

IV: Intravenoso

C_{max}: Concentración sérica máxima

ACCENT: *Crohn's disease Clinical trial Evaluating infliximab in a New long-term Treatment regimen*

PCR: Proteína C reactiva

ANA: Anticuerpos antinucleares

SNC: Sistema nervioso central

HACA: Anticuerpos antiquméricos humanos

TREAT: *The Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool*

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

HASTE: *Half fourier acquisition single-shot turbo SE*

TSE: *Turbo SE*

STIR: *Short Tau inversion recovery*

VIBE: *Volumetric interpolated breath-hold examination*

DE: Desviación estándar

K: Índice kappa

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	8
1. ENFERMEDAD DE CROHN. CONCEPTO.....	8
2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.....	9
2.1. Incidencia y prevalencia.....	9
2.2. Etiopatogenia.....	10
2.2.1. Factores genéticos.....	11
2.2.2. Factores inmunológicos.....	13
2.2.3. Factores ambientales.....	15
3. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.....	18
3.1. Clasificación según la localización anatómica.....	18
3.1.1. Localización ileal.....	19
3.1.2. Localización ileocolónica.....	19
3.1.3. Localización colónica.....	19
3.1.4. Localización yeyunoileal.....	20
3.1.5. Localización gastrointestinal alta.....	20
3.1.6. Localización anorrectal.....	20
3.2. Clasificación según el comportamiento clínico.....	21
3.2.1. Patrón inflamatorio.....	21
3.2.2. Patrón estenosante.....	22
3.2.3. Patrón fistulizante.....	22
4. ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL.....	24
4.1. Anatomía la región perianal.....	24
4.2. Etiología y clasificación de las fistulas perianales y abscesos anales.....	25
4.2.1. Fistulas perianales.....	25
4.2.2. Abscesos anales.....	27
4.3. Etiología y clasificación de la enfermedad de Crohn perianal.....	29
4.4. Epidemiología.....	32
4.5. Medición de la actividad fistulizante perianal.....	34
4.6. Diagnóstico.....	38
4.6.1. Fistulografía y tomografía axial computerizada.....	39
4.6.2. Exploración bajo anestesia.....	39
4.6.3. Resonancia magnética.....	40
4.6.4. Ecoendoscopia endoanal.....	41

4.7. Tratamiento médico.....	42
4.7.1. Antibióticos.....	42
4.7.2. Tiopurinas.....	45
4.7.3. Inhibidores de la calcineurina.....	47
4.7.3.1. Ciclosporina.....	48
4.7.3.2. Tacrolimus.....	49
4.7.4. Biológicos.....	51
4.7.4.1. Infliximab.....	52
4.7.4.2. Adalimumab.....	52
4.7.5. Otras terapias.....	54
4.7.5.1. Factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos.....	55
4.7.5.2. Metotrexato.....	55
4.7.5.3. Mofetil micofenolato.....	56
4.7.5.4. Talidomida.....	57
4.7.5.5. Octreótido.....	58
4.7.5.6. Oxígeno hiperbárico.....	58
4.8. Tratamiento quirúrgico.....	60
4.8.1. Repliegues cutáneos.....	61
4.8.2. Hemorroides.....	61
4.8.3. Fisuras anales.....	62
4.8.4. Estenosis anorrectales.....	62
4.8.5. Abscesos perianales.....	63
4.8.6. Fístulas perianales.....	64
4.8.7. Cáncer.....	68
5. INFLIXIMAB.....	71
5.1. Farmacodinámica y farmacocinética.....	72
5.2. Eficacia en la enfermedad de Crohn.....	73
5.2.1. Inducción a la remisión.....	73
5.2.1.1. En la enfermedad de Crohn luminal.....	73
5.2.1.2. En la enfermedad de Crohn fistulizante.....	73
5.2.2. Mantenimiento de la remisión.....	74
5.2.2.1. En la enfermedad de Crohn luminal.....	74
5.2.2.2. En la enfermedad de Crohn fistulizante.....	76
5.3. Factores predictores de respuesta.....	77
5.4. Efectos adversos.....	79
5.3.1. Reacciones infusionales.....	82
5.3.2. Desarrollo de anticuerpos antiinfliximab.....	83
5.3.3. Desarrollo de autoanticuerpos.....	85
5.3.4. Infecciones.....	86

5.3.5. Tumores.....	88
5.3.6. Enfermedades neurológicas.....	89
5.3.7. Eventos hematológicos.....	90
5.3.8. Hepatotoxicidad.....	90
II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	92
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
1. HIPÓTESIS.....	97
2. OBJETIVOS.....	97
2.1. Objetivos primarios.....	97
2.2. Objetivos secundarios.....	98
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	99
2. PACIENTES.....	99
2.1. Criterios de inclusión.....	100
2.2. Criterios de exclusión.....	101
2.3. Recogida de datos.....	101
2.4. Clasificación de las fístulas.....	102
2.5. Definición de respuesta clínica.....	103
2.6. Intervención.....	105
2.7. Seguimiento clínico y analítico.....	106
2.8. Definición y monitorización de efectos adversos.....	106
2.9. Mediciones.....	107
3. OTRAS VARIABLES.....	109
4. PRUEBAS RADIOLÓGICAS.....	110
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	112
IV. RESULTADOS.....	114
V. DISCUSIÓN.....	145
VI. CONCLUSIONES.....	157
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	158

I. INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD DE CROHN. CONCEPTO

Bajo la denominación de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se engloba una amplia gama de trastornos inflamatorios del intestino, unos de origen conocido (infeccioso, isquémico o por radiación), y otros en los que no se ha logrado identificar el factor causal. En este último grupo, denominado de etiología no filiada o idiopático, se incluyen la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y al síndrome de solapamiento de ambas, la colitis indeterminada.

La EC, descrita como tal por primera vez en 1932 por el doctor Burrill Crohn y colaboradores¹, es una enfermedad heterogénea, inflamatoria crónica y recidivante del intestino, que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria y discontinua. De carácter transmural, se localiza preferentemente en el íleon terminal y en el colon. Su diagnóstico se establece con la combinación de datos clínicos, hallazgos endoscópicos, radiológicos, histológicos y quirúrgicos².

2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

La EC se desarrolla, en la mayoría de los casos, entre los 15 y los 40 años. La mayoría de los estudios sugieren una distribución bimodal de su desarrollo, con un segundo pico entre los 50 y 80 años ³. No queda claro si esta edad más tardía de aparición traduce un aumento de la incidencia con los años, una expresión tardía de una exposición ambiental temprana, o es realmente una confusión con una enfermedad vascular subyacente. En cuanto al sexo, los hombres y mujeres presentan el mismo riesgo de desarrollar EC ^{4, 5}.

2.1. Incidencia y prevalencia

La incidencia de la EC y de la CU, ha aumentado claramente en los últimos años en los países desarrollados, especialmente en los países del norte de Europa. En los últimos 40 años, han experimentado un notable incremento en todos ellos, estabilizándose, desde los años 80, entre 10-15 casos/100000 habitantes/año ⁶. Estas variaciones geográficas de incidencia, se conocen como gradiente Norte-Sur. Su existencia ha sugerido que los factores ambientales y, por lo tanto, los distintos estilos de vida, podrían desempeñar un importante papel en la etiología de estas enfermedades. Sin embargo, dicho gradiente geográfico ha podido verse influido también por otros factores, como diferencias en el diseño de los estudios, la metodología empleada para la detección de los casos y en los criterios utilizados para la definición de los mismos.

En la actualidad, en aquellas zonas del sur de Europa, y concretamente en España, donde se han realizado estudios epidemiológicos recientes, estas diferencias son cada vez más discretas, pudiendo presuponer que, en un futuro, las tasas de todos los países desarrollados serán similares. Este último grupo de países, también ha experimentado un aumento de la incidencia, aunque más tardío, con relación a los países del norte, y paralelo a su crecimiento del nivel de vida. Por lo tanto, hoy hablamos más bien de

gradiente Este-Oeste, relacionado con el desarrollo tecnológico (nuevas técnicas diagnósticas que permiten reclasificar enfermos diagnosticados de otras colitis) y, quizás, con un mejor acceso poblacional a una medicina de calidad, aunque otros factores tales como la industrialización, o modificaciones dietéticas, entre otros, pueden jugar un papel clave ⁷.

En el norte de América, las tasas de incidencia varían de 3,1 a 14,6 casos/100000 habitantes y año para la EC, y de 2,2 a 14,3 para la CU. En Europa, las tasas de incidencia varían entre 0,7 a 9,8 casos/100000 habitantes y año para la EC, y 1,5 a 20,3 casos/100000 habitantes y año para la CU ⁸⁻¹².

Menos datos existen en cuanto a la prevalencia de estas entidades. El estudio más reciente, realizado en el Norte de Inglaterra en el año 2000, sugiere una tasa de EI de 387 casos por 100000 habitantes (144 en la EC y 243 en la CU) ¹³.

En España, las tasas de incidencia y prevalencia en la EC también varían geográficamente, siendo las más altas entre 5,5 y 6,8 casos/100000 habitantes y año, y 116,47 casos por 100000 habitantes respectivamente ^{14, 15}. No obstante, la mayoría de los trabajos se publicaron en los 80, sin considerar por tanto el incremento en los últimos años. Además, puesto que la mayoría de los estudios son hospitalarios y no poblacionales, posiblemente las tasas de los diferentes grupos realmente sean, en realidad, superiores.

2.2. Etiopatogenia

La EC es una enfermedad de etiología desconocida; no obstante, todas las evidencias clínicas y experimentales sugieren que la aparición de la misma es el resultado de la combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales ¹⁶, cuya actuación conjunta podría dar lugar a la aparición de la enfermedad. Se supone que un factor iniciador, como un antígeno bacteriano, provocaría, en la mucosa del tubo digestivo, una respuesta inmune prolongada e inapropiada en individuos genéticamente susceptibles

^{17,18}. Esta respuesta sería amplificada, perpetuándose en el tiempo y confiriendo a esta entidad un carácter crónico.

2.2.1. Factores genéticos

Los estudios de agregación familiar indican una alta incidencia de familiares con EC y CU. El riesgo para familiares es 30 veces mayor (entre el 15 y el 50%), especialmente en los de primer grado como los hermanos y también, aunque en menor medida, entre padres e hijos. Además, aproximadamente el 10-20% de los pacientes con EII tienen antecedentes entre sus familiares. Es más, en familias de pacientes con EC, se ha observado una concordancia en la localización y severidad del curso clínico ^{19,20}.

Estudios en gemelos y familias afectadas, la asociación con síndromes genéticos u otras enfermedades de base hereditaria, o las diferencias étnicas en la prevalencia de la enfermedad, ya sugerían la existencia de un componente genético en la EII ²¹⁻²³. En la EC, estudios realizados en gemelos demuestran una concordancia de hasta un 60% para la enfermedad en gemelos monozigotos, mientras que en los gemelos dizigotos no es diferente a la de los hermanos no gemelos ²⁴⁻²⁷. Por otro lado, también existe una asociación con otras enfermedades, como la espondilitis anquilopoyética (antígeno mayor de histocompatibilidad –HLA-B27), la esclerosis múltiple (HLA-DR2) o la colangitis esclerosante primaria (HLA-B8DR3). En cuanto a la diferencia según las razas, presumiblemente por una predisposición genética, se observa que el desarrollo de la enfermedad es infrecuente en la raza negra, mientras que la incidencia es elevada en la raza judía ^{28,29}, especialmente en los Ashkenazi ³⁰.

El sistema a través del cual la EII parece ser hereditaria continúa siendo desconocido, aunque se describe como una herencia no mendeliana. La estrategia de búsqueda de genes asociados, se realiza fundamentalmente mediante dos estrategias: el mapeo general del genoma, buscando variaciones altamente polimórficas entre individuos afectados y no afectados,

e investigando las posibles asociaciones con genes candidatos conocidos, por ejemplo, con genes del HLA ^{22, 31-33}.

Se ha evaluado el posible papel de múltiples genes en la etiología de la EI y se han identificado loci de susceptibilidad en varios cromosomas ³⁴⁻³⁷ pero únicamente se han corroborado en los cromosomas 5, 6, 12, 14 y 16. El primer gen descubierto, asociado únicamente a la EC, localizado en el cromosoma 16q12 se denominó NOD2/CARD15, oficialmente rebautizado por el comité de nomenclatura como CARD15 ^{17,18}. Este gen, codifica una proteína citoplásmica conocida como NOD2. Ésta es expresada en monocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y en las células de Paneth, encargadas de producir lisozimas con función antibacteriana, implicada en el reconocimiento de lipopolisacáridos bacterianos. Produce la activación de la ruta de señalización de factor nuclear kappa beta (NF- κ B), y la subsiguiente apoptosis, en el lugar de la invasión bacteriana, por lo que parece estar directamente implicada en la respuesta inmune innata frente a las bacterias. Se ha formulado la hipótesis de que una disfunción del sistema inmunológico innato, ocasionada por la variante NOD2, conllevaría una activación excesiva del sistema inmunológico adaptado y, con ello, a la inflamación no controlada.

Se han descrito tres secuencias variantes en NOD2/CARD15: Arg702Trp, Gly908Arg y Leu1007insC ^{17, 18, 38}. Se cree que la variante CARD15 puede explicar alrededor del 20% de la predisposición genética de la EC. El riesgo relativo de desarrollar EC, especialmente de localización ileal ^{39, 40}, es de unas 2-3 veces mayor cuando se es portador de una mutación pero, si se dan dos mutaciones, el riesgo es de hasta 20-40 veces mayor ⁴¹⁻⁴³. Los pacientes con esta variante tienen mayor probabilidad de desarrollar un patrón evolutivo estenosante ⁴⁴.

En la EC y, concretamente, en los pacientes con fístulas perianales, se ha encontrado una disminución notable del alelo DRB1*03, en comparación con la población sana, lo que hace necesaria la definición de subgrupos en esta enfermedad ⁴⁵.

2.2.2. Factores inmunológicos

En la EC, una inflamación descontrolada y crónica produce lesión directa e indirecta de la mucosa intestinal. Esta inflamación, parece ser el resultado de la persistencia de un estímulo proinflamatorio, debido a una alteración en la función barrera de la mucosa intestinal, y de una respuesta inmunológica anormal ante antígenos nativos o toxinas intraluminales ⁴⁶. El proceso por el cual la respuesta inmune está alterada, fundamentalmente a nivel de los linfocitos T (LT), en estos pacientes incluye una disminución de la apoptosis, un aumento de la proliferación celular y un aumento en el reclutamiento de las células inmunológicas a nivel de la mucosa intestinal.

Los antígenos bacterianos o alimentarios presentes en la luz intestinal, son presentados al sistema inmune por las células dendríticas y los macrófagos de la mucosa intestinal (células presentadoras del antígeno –APC-). Como respuesta, los fagocitos, fundamentalmente monocitos y neutrófilos, expresan citoquinas (IL) proinflamatorias. En el seno de la EC, estas células proliferan y expresan genes alterados, como el NOD2/CARD15. El estímulo recluta a las células inmunológicas desde la lámina propia y, mediante la expresión de ciertas moléculas de adhesión a nivel de las células endoteliales, del torrente circulatorio. En este contexto, los LT CD4+ parecen jugar un papel fundamental.

Los LT CD4+ regulan aspectos fundamentales de la respuesta inmune. Se clasifican, en base a su función y en su capacidad de secretar ciertas citoquinas, en Th1 y Th2. Los Th1 son los responsables fundamentales de regular la respuesta inmune celular y se caracterizan por la capacidad de secretar IL-2, IFN γ y TNF β . El IFN γ induce la producción de IL-12 por parte de las APC y macrófagos que, a su vez, estimula la producción de mayores cantidades de IL-2, IFN γ y TNF β por los Th1. Por otra parte, los Th2 regulan la inmunidad humoral y secretan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. A través de determinadas citoquinas, los Th1 y Th2 se regulan entre sí. El IFN γ , producido por los Th1, inhibe el desarrollo de Th2, mientras que la IL-4, IL-10 e IL-13, secretadas por los Th2, inhiben la respuesta Th1 ⁴⁵ (Figura 1).

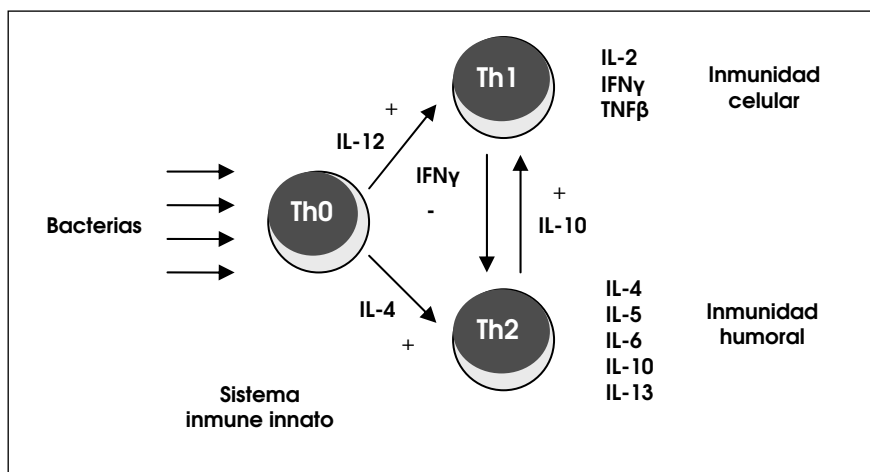


Figura 1. Esquema de características de los linfocitos T CD4+

Los pacientes con EC tienen un predominio de la respuesta Th1 que, a través de la secreción de citoquinas, inducen lesión tisular mediante la activación de metaloproteasas ⁴⁷ y, a través de la estimulación de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio que atraen células efectoras auxiliares, como los neutrófilos y los fagocitos, amplifican la respuesta inflamatoria con la cronificación del daño tisular mediante la secreción de citoquinas tales como la IL-1 y el TNFα.

No se conoce aún la causa exacta por la cual en la EC se produce una activación anormal de los LT. Se cree que la mutación del NOD2/CARD15 podría conducir a la activación anómala de la cascada de señalización del NFκβ y, con ello, la estimulación excesiva de la proliferación de los LT ante determinados antígenos presentados por las APC. Además, ciertas citoquinas como el TNFα, inducen la expresión de determinados genes dependientes del NFκβ, por lo que se inhibiría la apoptosis de los mismos.

Con todo ello, podríamos considerar que en la EC se produce una alteración de la respuesta inmune innata (alteración de la función barrera de la mucosa intestinal) y de la respuesta inmune adquirida que, a través de un

disbalance de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IL-12 e IFN γ) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10 e IL-13 fundamentalmente), son responsables del daño del tejido intestinal.

2.2.3. Factores ambientales

Clásicamente, la EC se considera como una enfermedad asociada a un nivel sociocultural elevado ⁴ y a áreas urbanas e industrializadas ¹⁶. Partiendo de este hecho y, a pesar de que estas asociaciones no siempre se han confirmado en los estudios epidemiológicos, se han evaluado numerosos factores externos por su posible papel en la patogenia de la EC.

De todos los posibles factores externos evaluados, el **tabaco** ha demostrado ser el mayor factor de riesgo ambiental, asociado al desarrollo y a la evolución de la historia natural de la EC ⁴⁸⁻⁵⁶. En un metaanálisis al respecto, se demuestra que el riesgo de desarrollar EC es el doble en fumadores ⁵⁷.

Los pacientes fumadores con EC, suelen tener afectación ileal ^{58, 59} y patrón estenosante o fistulizante ⁶⁰. Además, necesitan con mayor probabilidad tratamiento de inmunosupresor a lo largo de la evolución de su enfermedad para el control de los síntomas ⁵⁶ que aquellos que dejan de fumar ⁶¹. Si el hábito tabáquico continúa tras la resección quirúrgica, el riesgo de recurrencia mayor ^{53, 55, 56, 62}.

Puesto que los componentes de la **dieta** son, junto con los antígenos bacterianos, los antígenos más frecuentes de la luz intestinal, parece lógico pensar que la dieta podría jugar un papel fundamental en el desarrollo de la EC. No obstante, a pesar de que existen numerosos estudios que evalúan su posible influencia, no existe consenso, al tratarse de estudios de difícil interpretación. La asociación más consistente, avalada por estudios caso-control, es el consumo de azúcares refinados y el desarrollo de la EC ^{62, 63}. El consumo elevado de fibra parece tener un papel protector frente al desarrollo de la enfermedad; no obstante los resultados varían de un estudio a otro ^{64, 65}.

El consumo de ciertos **fármacos**, como los anticonceptivos orales ^{66, 67} y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES)⁶⁸ parecen favorecer el desarrollo de la enfermedad.

Los anticonceptivos orales no sólo se han visto implicados en la aparición de la EC, sino que, al mismo tiempo, podrían desencadenar un brote de actividad, con una probabilidad de 1,7 veces mayor, sobre todo si se consumen durante un periodo prolongado de tiempo ⁶⁹⁻⁷². El mecanismo por el cual existe esta asociación no es del todo conocido, pero se presupone que es la propiedad trombogénica de los anticonceptivos orales la que condiciona microinfartos a nivel del tubo digestivo ⁷².

Se estima que el consumo de AINES puede incrementar, hasta 5 veces, el riesgo de desarrollar la EC ⁶⁸. Pueden provocar, desde una inflamación leve de la mucosa que curse de forma asintomática, hasta estenosis, perforación y hemorragia. Este daño se relaciona con la alteración en la producción de prostaglandinas, que actúan sobre la mucosa, tras la inhibición de la ciclooxigenasa y el metabolismo del ácido araquidónico.

El papel de diferentes **agentes infecciosos** en la etiología de la EC está sujeto a controversia, sugiriéndose que su efecto sería la activación de un proceso de base ²⁹. El agente infeccioso más estudiado ha sido el *Mycobacterium avium* (MAI), basándose en similitudes existentes entre la tuberculosis (TB) y la EC (formación de granulomas a nivel de la mucosa intestinal) ⁷³. No obstante, los resultados de los estudios publicados son contradictorios y, por lo tanto, no se recomienda el empleo de tratamiento específico frente al MAI en los pacientes con EC ⁷⁴.

Por otro lado, se consideran implicadas las infecciones bacterianas o víricas acontecidas durante el periodo perinatal, tanto en la madre como en el niño ⁷⁵. En este sentido, se barajan como primera posibilidad desencadenante las bacterias intestinales cuyos antígenos, al ponerse en contacto con los LT epiteliales que actuarían como APC, desencadenarían la respuesta inmunológica incontrolada en la propia pared intestinal.

La lactancia materna parece ofrecer una protección para padecer la EC, estimulando el crecimiento y desarrollo de la mucosa intestinal y elevando los niveles de inmonoglobulina (Ig)A.

Por último, el papel de la **apendicectomía** en el desarrollo de la EC ha sido ampliamente estudiado ⁷⁶. La mayoría de los estudios concluyen que la realización de apendicectomía es un factor predictor del desarrollo de la EC, mientras que otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Es más, determinados autores concluyen que las apendicectomías previas en pacientes con EC, probablemente se debían a un falso diagnóstico de apendicitis en pacientes con una EC no diagnosticada ⁷⁷. El mecanismo por el cual la apendicectomía podría ser un factor de riesgo de desarrollo de EC es aún desconocido. Posiblemente, la resección del apéndice cecal, podría influenciar en el sistema inmunológico de la mucosa intestinal, que sería el responsable del desarrollo de la enfermedad.

3. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La EC es una enfermedad heterogénea, ya que se han observado diferencias en su comportamiento entre los distintos pacientes en cuanto a la clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento. Así, en los últimos años, la tendencia es clasificar a los pacientes en subgrupos. La primera clasificación se basó en la localización anatómica de la enfermedad ⁷⁸. Posteriormente, se planteó la división de la enfermedad según el comportamiento clínico-evolutivo distinguiéndose tres grupos: inflamatorio, fistulizante-penetrante y fibroestenótico-estenosante ⁷⁹. No obstante, puesto que los patrones fistulizante y estenosante frecuentemente coexisten, dicha clasificación es difícil de reproducir ⁸⁰. Por ello, se propuso una nueva clasificación basada en el comportamiento clínico-evolutivo de la enfermedad, en el congreso internacional de gastroenterología celebrado en Viena en 1998 y que dio nombre a dicha clasificación ⁸¹. Se propuso una jerarquía para las complicaciones estenosantes y fistulizantes, a fin de aumentar la reproductibilidad. Esta clasificación, además, contempla otros factores, como la edad del diagnóstico y la localización de la enfermedad, para poder encontrar correlaciones entre los distintos fenotipos, marcadores biológicos y factores ambientales. Recientemente en Montreal, se ha presentado una propuesta basada en la de Viena para clasificar, tanto a los pacientes con EC, como a los pacientes con CU ⁸².

3.1. Según la localización anatómica

Según esta clasificación, podríamos dividir a los pacientes en distintos subgrupos, según la afectación ileal, ileocolónica, colónica, anorrectal, yeyunoileal y gastrointestinal alta. En los distintos estudios, se ha observado cierta estabilidad en cuanto a la localización de la enfermedad, permaneciendo inalterada, a los diez años en, al menos, el 85% de los pacientes ⁸³. Además, entre los miembros afectados en distintas familias, fundamentalmente entre hermanos, se ha observado concordancia de la localización de la enfermedad ^{19, 20}. Incluso se han encontrado distintos

marcadores serológicos o genéticos, como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, asociados a las diferentes localizaciones^{19, 20, 84, 85}.

Puesto que la localización de la enfermedad puede verse modificada tras las intervenciones quirúrgicas, resecciones intestinales, a las que frecuentemente son sometidos estos pacientes, la caracterización de la localización anatómica de la enfermedad generalmente se hace en base a la localización al diagnóstico, antes de la cirugía.

3.1.1. Localización ileal

La afectación exclusiva del íleon es la localización más frecuente y se complica, más a menudo, con estenosis y fistulización, precisando frecuentemente cirugía, sobre todo en el primer caso. Las recurrencias de la enfermedad tras la intervención aparecen habitualmente en el íleon neoterminal.

3.1.2. Localización ileocolónica

Junto con la previa, es la localización más habitual, suponiendo ambas dos tercios del total. Las áreas cecal y colon ascendente son las que, de forma más frecuente, se asocian a la afectación ileal. En estos casos, la necesidad de cirugía suele derivar de las complicaciones ileales descritas previamente siendo recomendable, en tales casos, la realización de una colonoscopia previa para precisar la extensión de la enfermedad.

3.1.3. Localización colónica

La afectación exclusiva del colon aparece en el 20% de los adultos con EC y debuta con un patrón inflamatorio y fistulizante. En este subgrupo, no hay

recurrencia ileal tras la cirugía colónica, al menos en el 80% de los pacientes que presentan un íleon normal antes de la intervención.

3.1.4. Localización yeyunoileal

Esta localización se asocia frecuentemente con la afectación del duodeno. Suele ser más habitual en los pacientes cuyo debut de la enfermedad es en la adolescencia. Su principal complicación es la estenosis, que generalmente aparece a los 10-15 años del inicio de los síntomas, precisando dilataciones, estricturoplastias y resecciones intestinales repetidas.

3.1.5. Localización gastrointestinal alta

Aparece en aproximadamente en un tercio de los jóvenes con EC. El antro y el duodeno son las regiones más frecuentemente afectadas, siendo difícil el diagnóstico diferencial con la patología péptica. No obstante, la inflamación distribuida focalmente en el estómago puede ayudar a diferenciarla de la gastritis por *Helicobacter pylori*. Las complicaciones más frecuentes son las obstrucciones antropilóricas y duodenales.

3.1.6. Localización anorrectal

La asociación más frecuente de esta localización es con la afectación colónica, aunque también aparece con la ileocolónica. Estos pacientes presentan una enfermedad agresiva, fistulizante y con una relativa refractariedad a la mayoría los tratamientos instaurados.

3.2. Según el comportamiento clínico

Los subgrupos de la enfermedad según el comportamiento clínico se dividen en inflamatorio, fistulizante-perforante y estenosante, con una frecuencia del 43%, 37% y 20%, respectivamente ⁸⁶. Al igual que en los distintos subgrupos anatómicos, se ha descrito concordancia familiar del comportamiento evolutivo ⁸⁷.

A diferencia de la localización anatómica, que permanece relativamente estable a lo largo de la evolución de la enfermedad, se ha demostrado que el comportamiento de la misma puede variar a lo largo del tiempo ^{81, 83}. Así, se observa con frecuencia que pacientes, inicialmente diagnosticados de EC con patrón inflamatorio, evolucionan hacia formas estenosante o fistulizante ⁸³. El desarrollo de estos comportamientos quizá represente un fenómeno multifactorial en el que interactúen factores ambientales (incluido el tratamiento empleado) y genéticos. Posiblemente, alteraciones a nivel del metabolismo en el tejido conectivo, determinadas genéticamente, pueden condicionar la aparición de estos fenotipos ⁸⁸.

3.2.1. Patrón inflamatorio

Los pacientes que pertenecen a este subgrupo, presentan episodios de inflamación activa constatados por los índices de actividad de la EC ⁸⁹. Este subgrupo debuta con un patrón recidivante cuando se reduce o se suprime el tratamiento médico, siendo la extensión de la enfermedad determinante en la respuesta al mismo. La mayoría de los pacientes refractarios a los esteroides responderán al tratamiento inmunosupresor ⁹⁰ y, los intervenidos por refractariedad al tratamiento médico, serán los que obtendrán un mayor beneficio del tratamiento profiláctico postoperatorio.

3.2.2. Patrón estenosante

Los pacientes con patrón estenosante, debutan con estenosis intestinales clínicamente sintomáticas. Frecuentemente, presentan afectación ileal y precisan una resección intestinal entre los 8 y 10 años tras el diagnóstico y, hasta en el 40% de los casos, necesitarán una segunda intervención quirúrgica en los siguientes 8 ó 10 años ⁷⁹. Estos pacientes, como complicación de estenosis intestinales de larga evolución, pueden desarrollar fístulas, abscesos y perforaciones.

3.2.3. Patrón fistulizante

Es el de peor pronóstico, por su agresividad y por la mayor aparición de complicaciones, como las fístulas, abscesos o perforaciones. Habitualmente necesitan una intervención quirúrgica en los 5 primeros años del diagnóstico y, una segunda, en los 4 años siguientes ⁹⁰. La evolución de la enfermedad en estos pacientes es tórpida ya que, los distintos tratamientos considerados, han demostrado una respuesta terapéutica incompleta y transitoria, con un porcentaje de respuesta menor del deseado ⁹¹.

Como se comentó previamente, la clasificación más ampliamente empleada, es la **clasificación de Viena**, recientemente modificada dando lugar a la **clasificación de Montreal** ⁸² (Tabla 1). Ésta última, a diferencia de la de Viena, distingue tres subgrupos de enfermedad en función de la edad al diagnóstico, en vez de dos (A1: <40 años; A2: ≥40 años), añade el modificador de tracto digestivo superior (L4) a las demás localizaciones. Además, considera la enfermedad perianal como una entidad propia, al presentar un curso evolutivo en ocasiones independiente del curso que sigue la enfermedad luminal. Por ello, añade a la conducta evolutiva (B) la letra “p”, para indicar que ese paciente presenta afectación perianal asociada.

Tabla 1. Clasificación de Montreal

Edad al diagnóstico (A)		
A1	≤16 años	
A2	17-40 años	
A3	>40 años	
Localización (L)		
L1	Íleon terminal	L1+L4: Íleon terminal + Tracto digestivo alto
L2	Colon	L2+L4: Colon + Tracto digestivo alto
L3	Ileocólica	L3+L4: Ileocólica + Tracto digestivo alto
L4	Tracto digestivo alto	
Patrón evolutivo (B)		
B1	Inflamatorio	B1p: Inflamatorio con afectación perianal asociada
B2	Estenosante	B2p: Estenosante con afectación perianal asociada
B3	Fistulizante	B3p: Fistulizante con afectación perianal asociada

4. ENFERMEDAD PERIANAL

4.1. Anatomía de la región perianal

El canal anal es una capa interna de músculo liso que se extiende desde la parte inferior del recto, llamado esfínter anal interno, el espacio interesfinteriano y otras capas de músculo esquelético que se extienden hacia abajo, desde los músculos puborrectal, hasta el llamado esfínter anal externo (Figura 2). Los esfínteres del ano son los responsables de la continencia fecal. El interno es responsable del mantenimiento de la presión basal mientras que el externo es responsable de la presión de esfuerzo.

La línea dentada o línea pectínea separa el epitelio transicional y columnar del recto del epitelio escamoso del ano. Generalmente se sitúa en la porción media del esfínter anal interno. A nivel de la línea dentada, se encuentran las criptas anales donde desembocan, por un fino trayecto que atraviesa el esfínter anal interno, las glándulas anales situadas en el espacio interesfinteriano.

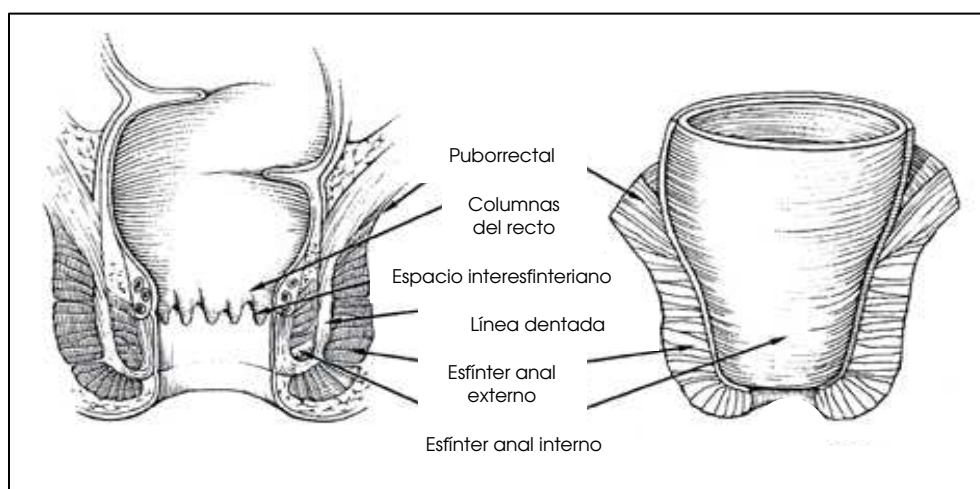


Figura 2. Esquema de las relaciones anatómicas de la región perianal ⁹².

4.2. Etiología y clasificación de las fístulas perianales y abscesos anales

4.2.1. Fístulas perianales

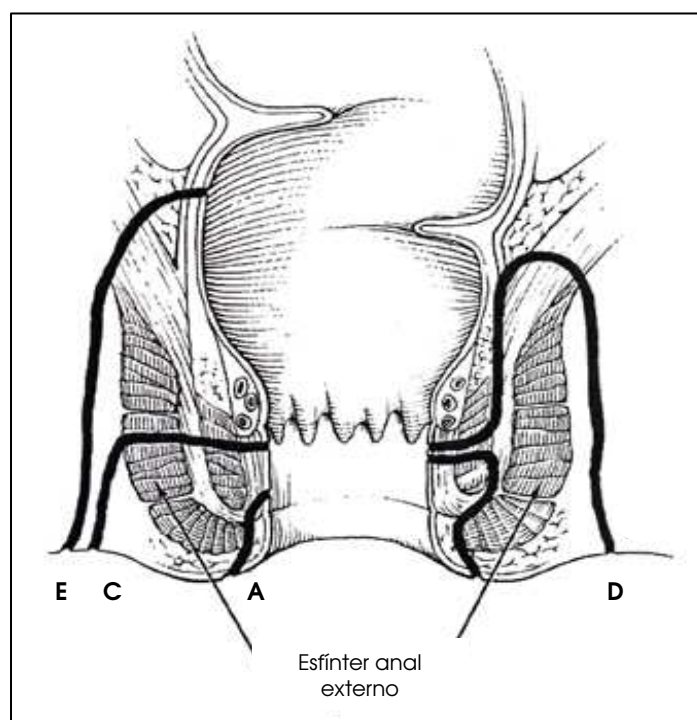
En los pacientes que no tienen EC, las fístulas perianales, generalmente llamadas fístulas criptogénicas, suelen desarrollarse a partir de glándulas anales infectadas ⁹³ y, en función de la extensión de la supuración, dar lugar a abscesos y fístulas de distintas localizaciones.

La primera clasificación de las fístulas perianales la realizaron **Milligan y Morgan** y lo hicieron en función de su relación con el anillo anorrectal, formado por el músculo anorrectal ⁹⁴. Las fístulas serían subcutáneas, anales bajas (por debajo de la línea dentada), anales altas (por encima de la línea dentada pero por debajo de el anillo formado por el músculo anorrectal), musculares (pelvirrectal o supraelevatorias) y submucosas (intermusculares altas, entre el esfínter anal interno y externo).

En 1976, **Parks** y colaboradores propusieron una clasificación anatómica más precisa que utilizaba como referencia al esfínter anal externo (Tabla 2 y Figura 3)⁹⁵. Describe 5 tipos de fístulas perianales: interesfinterianas, transesfinterianas, supraesfinterianas, extraesfinterianas y superficiales. Esta clasificación también contempla la presencia de ramificaciones o disposición en herradura (cruza la línea media anteriormente o posteriormente) y su extensión (infraelevatoria o supraelevatoria).

Tabla 2. Clasificación de Parks de las fistulas perianales.

Tipo de fístula	Localización
A Superficial	Debajo del aparato esfinteriano
B Interesfinteriana	Entre los esfínteres anales interno y externo. A nivel del espacio interesfinteriano
C Transesfinteriana	Discurre por el espacio interesfinteriano atravesando el esfínter anal externo y llega a la piel
D Supraesfinteriana	A través del espacio interesfinteriano, por la parte alta del músculo puborrectal, atraviesa el elevador del ano y llega a la piel
E Extraesfinteriana	Lateral al esfínter anal externo, penetra al recto a través del elevador del ano y llega a la piel

**Figura 3.** Esquema de la Clasificación de Parks de las fístulas Perianales ⁹⁵.

4.2.2. Abscesos anales

La mayoría de los abscesos anales se originan a partir de la infección de glándulas anales, situadas, como se comentó previamente, a nivel del espacio interesfinteriano. Desde esta localización, en función de que la supuración se mantenga o se extienda a los tres planos del espacio, podrá o no afectar a varios planos de la región anorrectal. La presentación clínica suele consistir en dolor constante, de intensidad severa, a nivel del ano. Pueden asociar mal estado general, síntomas constitucionales y fiebre.

Según su localización en el área anal, pueden distinguirse varios tipos (Figura 4):

- **Perianales:** transcurren por el espacio interesfinteriano hasta la piel, donde se presentan como una masa fluctuante y dolorosa. Si la supuración se cronifica, puede dar lugar a una fístula interesfinteriana.
- **Isquiorrectales:** penetran, a través del esfínter anal externo, dentro del espacio isquiorrectal. Su apertura al exterior dará lugar a una fístula transesfinteriana.
- **Interesfinterianos:** se localizan en el espacio situado entre los esfínteres anales interno y externo. Al no encontrarse en contacto con la piel, suelen diagnosticarse mediante tacto rectal al palparse una masa protruyente, fluctuante y dolorosa. Éstos pueden dar lugar, en función de la dirección del drenaje, a trayectos fistulosos en cualquier dirección.
- **Supraelevatorios:** pueden tener distintos orígenes. Pueden ser el resultado de la infección de glándulas anales que, a través del espacio interesfinteriano, llega al espacio supraelevatorio perforando el plano de los músculos elevadores, o bien estar asociados a una penetración de fisuras o úlceras del recto en el seno de la EC.

- **En herradura:** pueden localizarse en un espacio potencial posterior al canal anal, delimitado superiormente por el suelo pélvico, inferiormente por el ligamento anococcígeo, el cóccix y el canal anal. Puesto que generalmente este espacio es rígido, tienden a extenderse al espacio isquiorrectal o supraelevatorio, pudiendo ser uni o bilaterales.

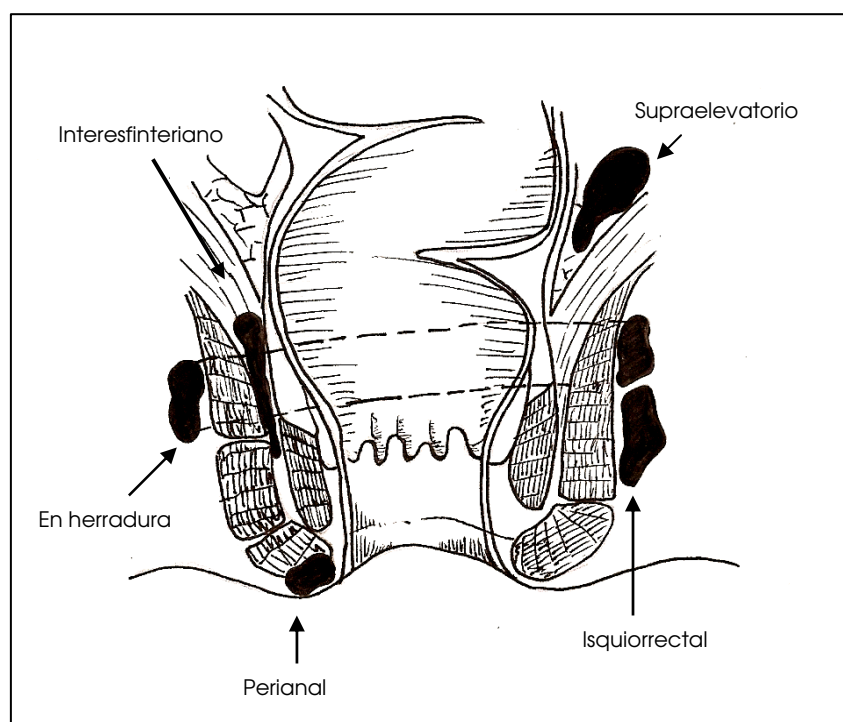


Figura 4. Esquema de la localización de los abscesos anales.

4.3. Etiología y clasificación de la enfermedad de Crohn perianal

Los pacientes con EC pueden tener una gran variedad de manifestaciones perianales que incluyen lesiones cutáneas perianales (colgajos cutáneos, hemorroides), lesiones del canal anal (fisuras anales, úlceras anales, estenosis anorrectales), fístulas perianales y rectovaginales, abscesos y cáncer ^{96, 97}.

El origen de las fístulas en el seno de la EC puede estar en la infección de glándulas anales o bien ser la consecuencia de la penetración de fisuras o úlceras en el recto o en el canal anal ^{93, 97}.

A fin de facilitar la planificación del tratamiento de la EC fistulizante perianal (EPA), se han creado una serie de sistemas de clasificación de las fístulas perianales.

La **clasificación de Cardiff**, inicialmente descrita por Huges en 1978 y posteriormente modificada en 1992 ^{97, 98}, proporciona una clasificación anatómica y patológica de la EC perianal en la que las principales manifestaciones perianales de la EC (ulceración, fístula y estenosis) se gradúan de 0 a 2 (0: ausente; 2: severa) (Tabla 3). Las fístulas también son clasificadas como bajas (no se extienden por encima de la línea dentada) o altas (se extienden por encima de la línea dentada, generalmente hacia el elevador del ano). La modificación realizada en 1992 registra otras condiciones anales asociadas, la localización intestinal de la EC y una valoración general de la actividad perianal. No obstante, a pesar de su precisión descriptiva y su fácil comprensión, nunca ha sido aceptada de forma general puesto que se supone que tiene una utilidad clínica limitada.

Tabla 3. Clasificación de Huges de la EC perianal

Ulceración (U)	Fístula/absceso (F)	Estenosis (S)
0: Ausente	0: Ausente	0: Ausente
1: Fisura superficial	1: Baja/superficial	1: Estenosis reversible
a. anterior b. lateral c. con pliegues cutáneos edematosos	a. perianal b. anovulvar/anoescrotal c. interesfinteriana d. anovaginal	a. espasmo del canal anal b. membranosa/ recto distal c. espasmo y dolor sin sepsis
2: Úlcera cavitada	2: Alta/compleja	2: Estenosis irreversible
a. canal anal b. recto inferior c. extensión a piel perineal	a. supraelevatoria b. alta directa (anorrectal) c. alta compleja d. rectovaginal e. ileoperineal	a. estenosis anal b. estenosis extrarrectal

Ni la clasificación de Cardiff ni otra más reciente, el **Índice de Actividad Perianal en la EC (PDAI)**, han sido validados de forma prospectiva en cuanto su uso clínico ⁹⁹. Esta clasificación de la EPA o los índices de actividad necesitan estandarizarse para utilizarse en la práctica clínica. La clasificación de Parks, a pesar de proporcionar una precisa descripción anatómica de las fístulas perianales, tiene limitaciones: no describe otras alteraciones perianales, como los colgajos cutáneos o estenosis anales; además, no contempla la presencia de abscesos y su relación con otras estructuras anatómicas como la vagina o la vejiga, lo cual es clínicamente relevante.

La clasificación de la enfermedad perianal puede ser más sencilla, tal y como propone la **Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)**¹⁰⁰. Se incluye el examen perianal a fin de identificar colgajos cutáneos, fisuras anales, fístulas perianales, abscesos, estenosis anorrectales, fístulas rectovaginales, así como la realización de una endoscopia para determinar la inflamación o no del recto. Según esta clasificación, las fístulas se clasifican en simples o complejas (Tabla 4).

- **Simples:** son bajas, es decir, se encuentran por debajo de la línea dentada. Se consideran como tales las fistulas superficiales, interesfinterianas bajas o transesfinterianas bajas. Tienen un único orificio externo y no asocian dolor o fluctuación sugestivos de absceso perianal. La presencia de inflamación rectal activa puede hacer a una fistula simple más difícil de manejar. Los pacientes con este tipo de fistulas tiene una alta tasa de curación ¹⁰¹ y el riesgo de incontinencia que se provocaría con el tratamiento quirúrgico es mínimo.
- **Complejas:** son altas, es decir, se encuentran por encima de la línea dentada. Éstas son las fistulas interesfinterianas altas, transesfinterianas altas, extraesfinterianas o supraesfinterianas. Pueden tener múltiples orificios externos, asociar dolor o fluctuación sugestivas de absceso perianal, la presencia de fistula rectovaginal, estenosis anorrectal e inflamación de la mucosa rectal. Habitualmente, son necesarios varios métodos diagnósticos (exploración anal bajo anestesia (EBA), ecoendoscopia anorrectal o resonancia pélvica (RM)) para poder tener una clasificación precisa a fin de planificar el abordaje terapéutico, puesto que el tratamiento inadecuado puede amenazar la continencia y curación de las mismas.

Tabla 4. Clasificación de las fistulas perianales en simples o complejas.

Simples	Complejas
Superficiales	Interesfinterianas altas
Interesfinterianas bajas	Transesfinterianas altas
Transesfinterianas bajas	Extraesfinterianas
	Supraesfinterianas

Esta clasificación es la más ampliamente aceptada ya que, además de tener una fácil aplicación, tiene relevancia clínica, puesto que diversos estudios demuestran unas mejores tasas de respuesta al tratamiento en los casos de las fístulas simples ¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

4.4. Epidemiología

Alrededor del 20-40% de los pacientes con EC van a presentar fístulas en algún momento de su curso evolutivo ¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. A pesar de que está bien establecido que las fístulas tienen una clara tendencia a la recidiva y a la necesidad frecuente de tratamiento, la historia natural de las mismas no está bien definida. Hasta la fecha, no hay ninguna serie que incluya un amplio número de pacientes que estudie el curso clínico de las fístulas en la EC desde su primera presentación.

En un seguimiento de pacientes consecutivos en 1984 con EC, 110 de los 202 (54%) tenían evidencia de complicaciones perianales previas o actuales ¹¹⁰ (Tabla 5). En el 30% de los casos, las manifestaciones perianales precedieron a las intestinales.

Tabla 5. Frecuencia de las lesiones perianales en la EC

Tipo de lesión	Número de pacientes (%)
Colgajos cutáneos	75 (37)
Fisura	38 (19)
Fístula baja	40 (20)
Fístula alta	12 (6)
Fístula recto-vaginal	6 (3)
Absceso perianal	32 (16)
Absceso isquiorrectal	8 (4)
Absceso interesfinteriano	7 (3)
Absceso supraelevatorio	6 (3)
Estenosis ano-rectal	19 (9)
Hemorroides	15 (7)
Úlcera anal	12 (12)
Pacientes totales con lesiones perianales	110 (54)

Se ha descrito que la frecuencia acumulada de fístulas perianales en pacientes con EC oscila entre un 17% y un 43% en los pacientes evaluados en centros de referencia ^{106, 107, 109, 111-113}, así como un 17% a un 28% en pacientes sometidos a cirugía por EC ^{105, 114}.

Hay dos estudios poblacionales que describen que el desarrollo de fístulas sucede en el 23 y 21% de los pacientes con EC respectivamente ^{106, 109}. La frecuencia acumulada de de las fístulas perianales en uno de ellos fue del 12% al año, 15% a los 5 años, 21% a los 10 años y del 26% a los 20 años ¹⁰⁹. El riesgo de desarrollarlas aumenta cuando la EC afecta a la porción distal del tubo digestivo. Las fístulas perianales ocurren en el 12% de los pacientes con EC de localización ileal en comparación con el 92% de los pacientes con localización colónica y afectación rectal ¹⁰⁶.

El desarrollo de fisuras, fístulas o abscesos perianales preceden o se presentan en el momento del diagnóstico de la enfermedad intestinal en el 36-

38% de los pacientes con EC que desarrollan EPA ^{106, 109, 112, 113}. Una pequeña proporción de pacientes con EC pueden permanecer a lo largo de tiempo con enfermedad perianal aislada ^{105, 114}.

4.5. Medición de la actividad fistulizante perianal

Se han evaluado numerosos sistemas de cuantificación de la actividad en la EC. El índice de actividad de la EC (**CDAI**) se desarrolló para determinar la actividad en aquellos pacientes cuyos síntomas tienen su origen en la enfermedad luminal ⁸⁹. Los pacientes cuyos síntomas se originan en las fistulas perianales, generalmente tienen CDAI bajo ¹¹⁵, por lo tanto el CDAI no es útil en la medición de la actividad fistulosa ¹¹⁶.

Present y colaboradores fueron los primeros en medir la actividad fistulosa utilizando una **escala de objetivos terapéuticos** ¹¹⁷. Los pacientes se evalúan en el momento basal y se asigna una puntuación de 0 a la actividad fistulosa basal. La actividad fistulosa se gradúa periódicamente utilizando una escala con 7 puntos que varía de +3 a -3 en base a la actividad fistulosa, indicando como número positivo la mejoría. No obstante, este instrumento es subjetivo, por lo que no se emplea de forma generalizada.

En 1991 un grupo de trabajo sugirió una clasificación funcional de la EC perianal que valoraba la **afectación de actividades básicas** como sentarse, defecar y caminar; afectación de la calidad de vida como la capacidad de trabajar, las relaciones sexuales; síntomas de incontinencia; y la necesidad de utilizar medicaciones como los narcóticos y los antibióticos ¹¹⁸. Esta clasificación, no obstante, nunca ha sido validada ni utilizada en estudios o en la práctica clínica.

El equivalente perianal del CDAI, el **PDAI**, valora la morbilidad causada por la EPA (Tabla 6). Evalúa cinco categorías afectadas por la actividad fistulosa: escapes, dolor, restricción de las actividades sexuales y el grado de induración ¹¹⁹. Todas estas categorías se gradúan en cinco puntos, variando de

0 (ausencia de síntomas) a 4 (síntomas severos). Una puntuación alta indica enfermedad más severa. El PDAI, que en el futuro equivaldrá al CDAI, aún no ha sido validado. Además, el cambio de la puntuación tiene su relevancia clínica, pero si la puntuación tiene una correlación con la remisión clínica, aún no ha sido evaluado.

Tabla 6. Índice de Actividad Perianal

Categorías afectadas por las fístulas	Puntuación
<u>Drenaje</u>	
▪ Ausente	0
▪ Mínimo mucoso	1
▪ Moderado moco o pus	2
▪ Importante	3
▪ Incontinencia fecal	4
<u>Dolor/restricción de actividades</u>	
▪ No restricción de actividades	0
▪ Escaso discomfort, no restricción	1
▪ Moderado discomfort, algunas limitaciones	2
▪ Marcado discomfort y restricción	3
<u>Grado de induración</u>	
▪ No induración	0
▪ Mínima	1
▪ Moderada	2
▪ Marcada	3
▪ Fluctuación/absceso	4
<u>Restricción de la actividad sexual</u>	
▪ No	0
▪ Leve	1
▪ Limitación moderada	2
▪ Limitación marcada	3
▪ Limitación total	4
<u>Tipo de enfermedad perianal</u>	
▪ Ausente/colgajos cutáneos	0
▪ Fisura anal o desgarro mucoso	1
▪ < 3 fístulas perianales	2
▪ ≥ 3 fístulas perianales	3
▪ Ulceración del esfínter anal	4

El sistema de medición de la actividad de la EC fistulosa más frecuentemente empleado en los ensayos clínicos es la **evaluación del drenaje a nivel de las fístulas** clasificando a las mismas como abiertas, con drenaje activo o cerradas (Tabla 7)¹¹⁵. Utilizando este sistema, una fístula se considera abierta y con drenaje activo si con presión se observa drenaje purulento a través de la misma. Los efectos precoces del tratamiento se determinan si el paciente tiene una respuesta clínica (definida como el cierre de al menos el 50% de las fístulas con respecto a la evaluación basal y mantenido durante al menos 4 semanas) o un cierre completo de la fístula o respuesta completa (definido como el cierre de todas las fístulas activas con respecto a la valoración basal y mantenido durante al menos 4 semanas). La eficacia del tratamiento se evalúa determinando el tiempo en el que se pierde la respuesta clínica o el cierre completo de la fístula.

Tabla 7. Evaluación del drenaje a nivel de las fístulas

Objetivo	Definición
Respuesta clínica o mejoría	Disminución del número de las fístulas activas en >50% con respecto al momento basal durante al menos dos visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Respuesta completa o cierre de la fístula	Cierre de todas las fístulas que en el momento basal drenaban durante al menos dos visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Ausencia de respuesta	Disminución del número de las fístulas activas en <50% con respecto al momento basal

El término “cierre de la fístula” probablemente no represente de forma exacta los hallazgos de la EBA, la RM pélvica o la ecoendoscopia anorrectal que frecuentemente demuestran la persistencia del tracto fistuloso incluso cuando ya no hay drenaje. Por lo tanto, se debería considerar una terminología alternativa como el “cese del drenaje”. El término “cierre de la

fístula” debería reservarse para aquellos casos en los que se demuestre fibrosis del tracto fistuloso en ausencia de inflamación en la RM pélvica o en la ecoendoscopia endoanal.

Uno de los defectos de este sistema de evaluación del drenaje a nivel de las fístulas es que no tiene en cuenta la morbilidad asociada y la presencia o no de abscesos. Si se realiza una RM pélvica o la ecoendoscopia endoanal, más del 40% de los pacientes con EC perianal tiene abscesos ¹²⁰. Por lo tanto, un sistema de medición de la actividad mediante pruebas radiológicas, como el basado en la RM propuesto por Van Assche y colaboradores, quizá tendría una mayor relevancia clínica (Tabla 8) ¹²⁰ por poder caracterizar basalmente la complejidad de las manifestaciones perianales y valorar su respuesta al tratamiento.

Tabla 8. Escala de severidad de la EC perianal basada en la RM

Parámetros	Puntuación	Parámetros	Puntuación
<u>Número de tractos fistulosos</u>		<u>Hiperintensidad en T2</u>	
▪ Ninguno	0	▪ Ausente	0
▪ Sencillo, no ramificado	1	▪ Leve	4
▪ Sencillo, ramificado	2	▪ Pronunciada	8
▪ Múltiple	3		
<u>Localización</u>		<u>Colecciones (cavidades >3mm)</u>	
▪ Extra o interesfinteriana	1	▪ Ausente	0
▪ Transesfinteriana	2	▪ Presente	4
▪ Supraesfinteriana	3		
<u>Extensión</u>		<u>Implicación de la pared rectal</u>	
▪ Infraelevatoria	1	▪ Normal	0
▪ Supraelevatoria	2	▪ Engrosada	2

4.6. Diagnóstico

Múltiples estudios han demostrado que el no diagnosticar lesiones ocultas (abscesos o fistulas ramificadas) puede dar lugar a fistulas o abscesos recurrentes o a que fistulas simples se transformen en complejas ¹²¹⁻¹²⁵. Una vez que las fistulas evolucionan a complejas, las posibilidades de curación se reducen drásticamente ^{101, 102, 121, 126, 127}. Por lo tanto, es imperativo prevenir tales eventos mediante la optimización del tratamiento médico y quirúrgico. La clave está en definir exactamente la magnitud de las manifestaciones perianales antes de tomar una decisión terapéutica. De este modo, se puede realizar el drenaje de los posibles abscesos y controlar la curación de las fistulas a fin de prevenir la formación de nuevos abscesos y la ramificación de los trayectos fistulosos durante el tratamiento.

El manejo inicial ha de ser la realización de una inspección anal, que nos permita identificar la presencia de orificios fistulosos externos y su actividad supurativa, fisuras, úlceras anales o colgajos cutáneos, así como de un examen digital del recto a fin de obtener información acerca de la presencia de estenosis del canal anal, zonas de flemón en la pared rectal así como la valoración del tono de los esfínteres. No obstante, puesto que la afectación perianal en la EC puede ser dolorosa, la precisión diagnóstica, incluso en manos de cirujanos colorrectales expertos, es baja (62%)¹²⁸. Por lo tanto, se ha de emplear otras técnicas diagnósticas que nos permitan definir la localización y características de las alteraciones perianales.

Dichas técnicas incluyen la fistulografía, la tomografía axial computarizada (TAC), la EBA, la RM y la ecoendoscopia endoanal.

4.6.1. Fistulografía y tomografía axial computarizada

La fistulografía consiste en la introducción de un catéter de pequeño calibre a través del orificio fistuloso externo e inyectar a su través contraste radiológico a presión. Esta exploración puede ser dolorosa y favorecer la diseminación del contenido fistuloso infectado. Además, puesto que se inyecta contraste a través del orificio externo, puede que defina sólo parcialmente el tracto fistuloso. Por ello, su precisión diagnóstica es muy baja, no excede el 16-50% ¹²⁹⁻¹³².

Debido a la mala resolución espacial en la pelvis que proporciona la TAC, su precisión en la valoración de la EPA es baja, varía entre el 24 y el 60% según las series, valores que no son óptimos para su empleo en la práctica clínica ¹³³⁻¹³⁸.

A la luz de estos resultados, ambas técnicas no son útiles para la caracterización de la EPA en estos pacientes.

4.6.2. Exploración bajo anestesia

Consiste en una inspección visual, palpación y la introducción de instrumentos maleables dentro de los tractos fistulosos bajo anestesia general. Realizada por cirujanos colorrectales expertos, está considerada como técnica de referencia para definir la localización y características de la EPA. No obstante, estudios recientes que comparan la EBA con la RM y la ecoendoscopia endoanal, sugieren que la EBA tiene una precisión del 90% en la clasificación correcta de las fistulas perianales, sinus y abscesos ¹³⁹⁻¹⁴⁴. Su precisión puede ser mayor si se emplea la ecoendoscopia endoanal con o sin peróxido de hidrógeno de forma intraoperatoria.

A demás, la ventaja de la EBA es que permite el tratamiento concomitante como la incisión y el drenaje de abscesos perianales y la colocación de seton no cortantes.

4.6.3. Resonancia magnética

Las primeras publicaciones a cerca del valor de la RM en el diagnóstico y clasificación de las fístulas perianales datan de 1992 y 1994 ^{139, 145}. En ellas, se observa una concordancia con los hallazgos quirúrgicos del 86-88%. Desde entonces, numerosos autores describen una alta precisión diagnóstica, entre el 76 y el 100%, en la clasificación de las fístulas y abscesos en la EC ^{120, 140, 144, 146, 147}. Se ha demostrado que empleo antes de la intervención quirúrgica cambia el abordaje quirúrgico en el 10-15% de los casos ^{129, 130, 144, 148}.

En ciertos estudios en los que se utiliza contraste intravenoso (gadolinio), se demuestra que incluso puede tener mayor precisión diagnóstica que la EBA, fundamentalmente en la identificación de trayectos fistulosos ramificados ^{146, 147}. Además, ha demostrado que predice de forma más precisa la evolución a largo plazo que la EBA ^{141, 147, 148}. Otras técnicas de RM, como la técnica de supresión grasa en T2, aplicadas en la EPA, consiguen igualmente una correcta identificación de los tractos fistulosos ^{120, 141, 143, 145, 148}. No ocurre lo mismo con la instilación de suero salino a nivel de los tractos fistulosos durante la realización de la RM, que a priori podría facilitar la detección de los tractos fistulosos, ya que no ha demostrado su utilidad, fundamentalmente por depender de la existencia o no de orificio fistuloso externo ¹⁴⁸.

El papel de la RM seriada para evaluar la respuesta de las fístulas tras el tratamiento médico, como el infliximab, aún no está claro ^{120, 149, 150}.

La RM presenta ventajas sobre la fistulografía, la cual no proporciona información sobre las relaciones anatómicas ¹³¹, y sobre la ecoendoscopia endoanal, que puede ser particularmente dolorosa en los pacientes con EC con complicaciones perianales. La principal ventaja frente a la ecoendoscopia endoanal es su capacidad multiplanar, que permite la valoración de los planos quirúrgicos relevantes y que puede emplearse en los casos en los que existe estenosis del canal anal. Además, proporciona imágenes precisas de los espacios supraelevatorio, retrorrectal y anteroanal donde, donde puede ser clínicamente infradiagnosticada una sepsis oculta ¹⁴¹.

4.6.4. Ecoendoscopia endoanal

La imagen axial de la ecoendoscopia en el canal anal pone de manifiesto las cuatro capas de la pared del tubo digestivo. Permite valorar con detalle el canal anal (esfínteres, espacio interesfinteriano, tabique rectovaginal). Es útil para detectar fistulas perianales bajas y valorar la integridad de los esfínteres. No obstante, el espacio interesfinteriano y la línea dentada no se definen con claridad ¹⁵¹ y, además, no es precisa en la identificación de fistulas extraesfinterianas, supraesfinterianas, rectovaginales y abscesos a distancia. El empleo de peróxido de hidrógeno ayuda a definir con mayor exactitud la anatomía de los trayectos fistulosos ¹⁵²⁻¹⁵⁴.

La precisión diagnóstica varía del 56 al 100% ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Como ocurre con la RM, existen estudios que demuestran que los hallazgos de la ecoendoscopia endoanal modifican el abordaje quirúrgico en un 10-15% de los casos ^{143, 158}.

El papel de esta técnica de forma seriada para evaluar la respuesta al tratamiento médico como el infliximab aún no está claro ¹⁵⁹.

Por lo tanto, dado que la EBA tiene una precisión diagnóstica del 90% ¹³⁹⁻¹⁴⁴, similar a la que poseen la ecoendoscopia endoanal y la RM parece razonable, tal y como sugieren algunos autores ¹⁴³, realizar una de estas dos técnicas radiológicas y, posteriormente, la EBA que, a su vez, es terapéutica y así alcanzar una precisión diagnóstica del 100%.

4.7. Tratamiento médico

El uso de los aminosalicilatos (5-ASA) en la EC, en general, ha sido recientemente cuestionado ¹⁶⁰. Además, el empleo de los 5-ASA en el tratamiento de la EC fistulosa no ha demostrado su eficacia.

El objetivo del manejo de los pacientes con EC en general es limitar el uso de los corticoides. Esto tiene particular importancia en los pacientes con EC fistulosa debido al aumento de las complicaciones, así como la necesidad de cirugía que se ha observado cuando éstos son tratados con corticoides, tal y como se demuestra en dos ensayos clínicos no controlados ^{161, 162}.

Los fármacos con eficacia definida o potencial en el tratamiento de los pacientes con EC fistulosa son los antibióticos, tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina), biológicos, ciclosporina y el tacrolimus.

4.7.1. Antibióticos

Los antibióticos en el tratamiento de la EC fistulosa podrían tener dos acciones fundamentales: como tratamiento primario en la curación de las fístulas y como tratamiento concomitante del tratamiento médico y quirúrgico en el control de la infección y de los abscesos que pueden producirse a nivel de las fístulas.

La razón por la cual los antibióticos pueden modificar el curso de la EC perianal es aún desconocida. Quizá sea porque las bacterias puedan tener un papel en la patogénesis de la formación de fístulas. A este respecto, se ha publicado recientemente un estudio que evalúa los posibles microorganismos que se encuentran en las fístulas perianales ¹⁶³. Los resultados sugieren que las bacterias Gram-negativas se encuentran en un pequeño porcentaje, mientras que las Gram-positivas, procedentes de la piel, son la flora predominante.

No hay ensayos clínicos controlados que demuestren que los antibióticos son efectivos en el tratamiento de la EC perianal. El empleo de metronidazol o ciprofloxacino se basa en series de casos ¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

El antibiótico más estudiado en el tratamiento de la EC fistulosa es el metronidazol. En los años 80, Bernstein y colaboradores publicaron su experiencia en el empleo de metronidazol a dosis de 20 mg/Kg/día en una serie de 21 pacientes con EC fistulosa perianal ¹⁶⁴. Todos ellos tuvieron respuesta clínica con disminución del dolor. Diez de 18 pacientes (56%) que fueron sometidos a tratamiento de mantenimiento tuvieron una curación completa a las 10 semanas. La mejoría clínica ocurrió tras 2 meses del inicio del tratamiento. El seguimiento de 17 pacientes, además de 9 más añadidos, demostró que hubo recurrencia de la sintomatología al bajar la dosis y, 13 de 26 pacientes (50%), desarrollaron parestesias que desaparecieron al disminuir o suspender el tratamiento en 7 de ellos, persistieron en 5 y un paciente, a pesar de suspender el tratamiento, tuvo hiperalgesia persistente ¹⁶⁵. Otro ensayo clínico no controlado demuestra que metronidazol consigue el cierre de las fístulas en un 50% de los pacientes tratados ¹⁶⁶.

Los datos obtenidos en dos estudios no controlados, con un tamaño muestral pequeño, que emplean ciprofloxacino en la EC perianal, demuestran que consigue mejoría de los síntomas. Ocho pacientes con EC perianal refractarios al tratamiento con metronidazol fueron tratados con ciprofloxacino a dosis fraccionadas de 1-1,5 g/día durante 3-12 meses. Todos ellos tuvieron mejoría pero el 50% continuó con drenaje a nivel fistuloso ¹⁶⁸. En otra serie de casos pequeña, 4 de 5 pacientes con EC perianal activa tuvieron cese del dolor durante las 5 semanas de tratamiento ¹⁶⁹.

Puesto que los antibióticos parecen tener beneficio en la EC fistulosa perianal únicamente en el control a corto plazo, se ha evaluado su uso en combinación con otros tratamientos. En un estudio prospectivo abierto, se trató a los pacientes con metronidazol 500-100 mg/día y ciprofloxacino 1000-1500 mg/día durante 8 semanas ¹⁷⁰. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con azatioprina iniciada al menos 8 semanas antes del empleo de

antibióticos. A las 20 semanas, el 48% de los pacientes tuvo respuesta clínica. Los autores concluyen que los antibióticos podrían servir como puente al tratamiento con azatioprina.

Un estudio coste-eficacia publicado por Arseneau y colaboradores sugiere que el uso combinado de metronidazol y 6-mercaptopurina es más coste-efectivo que el tratamiento con el infliximab en estos pacientes ¹⁷¹. No obstante, este estudio subestima el coste que genera el tratamiento de los pacientes con fístulas y además, como no hay datos controlados que apoyen la eficacia de estos fármacos, sus conclusiones son altamente cuestionables.

Igualmente, existen estudios que evalúan el tratamiento combinado con ciprofloxacino e infliximab. Recientemente se ha publicado un estudio doble ciego controlado con placebo ¹⁷². Veinticuatro pacientes recibían tratamiento con infliximab y fueron randomizados a recibir ciprofloxacino 1000 mg/día en dosis fraccionadas o placebo. La respuesta clínica se avaluó a las 18 semanas de iniciar el tratamiento. Los pacientes con tratamiento combinado tuvieron una respuesta mayor (odds ratio –OR=2,37, p=0,07), lo cual sugiere que los pacientes con tratamiento con infliximab y ciprofloxacino tienen mayor respuesta que aquellos con monoterapia con infliximab.

No existen estudios que evalúen el empleo de antibióticos en la EC con fístulas internas como las enteroentéricas y gastrocómicas o en las fístulas rectovaginales. En una revisión publicada de todos los pacientes de la Clínica Mayo con EC y fístulas urinarias entre los años 1976 y 2000, uno de los 76 casos evaluados tuvo control sintomático con el empleo de metronidazol, ciprofloxacino y dosis bajas de corticoides en un seguimiento de 1,2 años ¹⁷³.

Las dosis utilizadas en la práctica clínica son 750-1500 mg/día de metronidazol y 1000mg/día de ciprofloxacino durante 3-4 meses.

Los efectos adversos de los antibióticos son escasos y generalmente reversibles cuando se emplean durante periodos cortos de tiempo. Los efectos secundarios asociados al metronidazol son sabor metálico, glositis, náuseas ¹⁷⁴.

Puede tener efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso ¹⁷⁵ pero aparecen excepcionalmente, salvo la neuropatía sensitiva periférica, que se describe con más frecuencia en los tratamientos prolongados, y que generalmente es reversible pero puede permanecer hasta un año después de haber retirado el fármaco ¹⁷⁶. Los efectos adversos asociados al ciprofloxacino son infrecuentes e incluyen cefalea, náuseas, diarrea y rash ¹⁷⁷.

Globalmente, se podría concluir que los antibióticos son efectivos en la mejoría de los síntomas perianales pero excepcionalmente inducen la curación de los tractos fistulosos. Los efectos adversos, anteriormente citados, obligan a la reducción de la dosis o a la supresión tras varias semanas de tratamiento con la consiguiente exacerbación de los síntomas ¹⁷⁸. Su papel fundamental sería, por tanto, como terapia concomitante a otros tratamientos médicos o quirúrgicos a fin de controlar la infección y los abscesos que pueden asociarse a los tractos fistulosos.

4.7.2. Tiopurinas

La azatioprina y la 6-mercaptopurina actúan como antagonistas del metabolismo celular de las purinas, inhibiendo la síntesis del ADN y, en menor medida, del RNA y de las proteínas. Bloquean a los genes responsables de la activación clonal de los linfocitos efectores, inhibiendo de este modo la proliferación de los linfocitos T como B y, por tanto, interfieren en los mecanismos de hipersensibilidad retardada, así como en los fenómenos de citotoxicidad, ya sea natural o mediada por anticuerpos.

No hay ensayos clínicos controlados cuyo objetivo primario sea el cierre de las fístulas que demuestren que la azatioprina o la 6-mercaptopurina sean un tratamiento eficaz en la EC fistulosa perianal. El uso clínico habitual de estos tratamientos se basa en un meta-análisis de 5 estudios controlados en el que el cierre de las fístulas es el objetivo secundario ¹⁷⁹ y en series de casos, tanto en adultos ¹⁸⁰, como en pacientes pediátricos ¹⁸¹.

El metaanálisis incluye 70 pacientes con EC perianal en tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina en los que el cierre de las fístulas se describe como análisis secundario ¹⁸²⁻¹⁸⁵. Veintidós de los 41 pacientes (54%) tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina presentaron curación de las fístulas en comparación a 6 de 29 (21%) de los pacientes tratados con placebo, con una OR de 4,44 (intervalo de confianza del 95% -IC del 95%-: 1,50-13,20) a favor del tratamiento con tiopurinas ¹⁷⁹.

Aparte de los datos publicados en la EC perianal, existe escasa evidencia acerca de su empleo en otro tipo de fístulas. En un estudio no controlado, se trataron 34 pacientes con 6-mercaptopurina por EPA durante una media de 6 meses ¹⁸⁰. El 39% tuvo un cierre completo de las fístulas y el 26% tuvo mejoría. A pesar de que se observó una respuesta en todos los tipos de fístulas, la peor respuesta se observó en los pacientes con fístulas enteroentéricas y en enterocutáneas. En cuanto a la experiencia en el tratamiento de las fístulas rectovaginales con tiopurinas, existe una revisión realizada en la Universidad de medicina de Johns Hopkins en la que, de 78 pacientes tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina, 6 tenían fístulas rectovaginales. Se observó mejoría clínica en 3 de estos 6 pacientes, ya que presentaron disminución del drenaje y de la induración ⁹⁰. En una serie de casos del Hospital Mount Sinai, de 6 pacientes con fístulas gatrocólicas tratadas con 6-mercaptopurina, únicamente 2 tuvieron respuesta, observándose cierre completo de las mismas en uno de ellos ¹⁸⁶. Los datos publicados sobre la eficacia de la azatioprina o de la 6-mercaptopurina en el tratamiento de las fístulas enterovesicales en el seno de la EC se limita a dos series de casos. Una de ellas, con 3 pacientes, describe que la azatioprina elimina la neumatúria sin recurrencia tras un periodo de seguimiento de 3-12 años ¹³⁰. En otra de ellas, 8 pacientes presentaron mejoría sintomática tras el tratamiento con 6-mercaptopurina, sulfasalazina y corticoides ¹⁸⁷.

En la práctica clínica habitual, la dosis empleada de estos fármacos varía de forma considerable. Los ensayos clínicos controlados demuestran que la azatioprina a dosis de 2-3 mg/Kg/día y, la 6-mercaptopurina, a dosis de 1,5 mg/Kg/día, son eficaces en el tratamiento de la EC.

Los efectos adversos asociados con el tratamiento pueden dividirse en dos categorías ^{179, 188}. Unos consisten en reacciones de tipo alérgico, como pancreatitis, fiebre, rash, artralgias, náuseas y diarrea, que parecen ser independientes de la dosis administrada, mientras que otros son de tipo no alérgico, como leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, infecciones y tumores, que dependen no sólo de la dosis, sino también del metabolismo del fármaco.

Un estudio amplio valoró la aparición de efectos secundarios y su frecuencia en pacientes con EC tratados con 6-mercaptopurina a corto y a largo plazo. La toxicidad se observó en el 15% de los pacientes, en forma de hepatitis (0,3%), reacciones de tipo alérgico (2%), mielosupresión (2%), pancreatitis (3%) e infecciones (7%) ⁹¹. El riesgo de aparición de neoplasias se ha descrito en el 3-4%, sin embargo, esta tasa no parece ser mayor a la encontrada en la población de control que no recibió esta medicación ^{188, 189}.

4.7.3. Inhibidores de la calcineurina

Ciclosporina y Tacrolimus (FK-506) inhiben de forma selectiva la transcripción de la IL-2, así como otras citoquinas producidas por los linfocitos Th ^{190, 191}. A pesar de que aún no se conocen con exactitud sus mecanismos de acción, se sabe que ambas se unen a una proteína intracelular (FKBP) ¹⁹² que, a su vez, se une a la calcineurina y, por lo tanto, modula la actividad de fosforilación dependiente de la calmodulina, obteniéndose la inhibición de la transcripción de las citoquinas dependientes de los linfocitos Th. Ambos, ciclosporina desde 1980, y tacrolimus desde 1900, han demostrado su utilidad en muchas patologías, fundamentalmente en el transplante de órganos, y han suscitado interés en la EC.

4.7.3.1. Ciclosporina

La ciclosporina es un péptido lipófilo extraído del hongo *Tolypocladium infantum* *gams*. Inhibe la síntesis de IL-2 e IFN γ en los linfocitos Th y actúa también sobre otras citoquinas como IL3, IL4, IL5 produciendo una alteración, tanto en la inmunidad celular, como la humoral.

No existen ensayos clínicos controlados en los que se demuestre la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la EC fistulosa. La práctica clínica de utilizar ciclosporina intravenosa se basa en series de casos. La primera de ellas procede de la universidad de Chicago, en la que se trataron 5 pacientes con un total de 12 fistulas (5 rectovaginales, 3 enterocutáneas, 3 perianales y 1 enterovesical) refractarias al tratamiento previo con tiopurinas¹⁹³. Los pacientes recibieron ciclosporina en infusión continua a dosis de 4mg/Kg/día durante 6-10 días, y posteriormente por vía oral a dosis de 8mg/Kg/día. Diez de las 12 fistulas (83%), tuvieron un cese completo del drenaje, observándose respuesta de forma precoz (media de 3,6 días; rango: 2-5 días) y un cierre completo a los 7,9 días (rango: 3-28 días).

En una serie de casos del hospital Mount Sinai, 16 pacientes con EC fistulosa (10 pacientes con fistulas perianales, 4 enterocutáneas y 1 rectovaginal) recibieron ciclosporina intravenosa a las mismas dosis que en estudio previo, y posteriormente oral (8 mg/kg/día)¹⁹⁴. Catorce pacientes (88%) tuvieron respuesta inicial y, de ellos, 7 tuvieron un cierre completo de las fistulas. El tiempo medio para observar respuesta fue de 7,4 días (rango: 5-11 días). De los 14 pacientes con respuesta inicial, 9 (64%) la mantuvieron durante el tratamiento con ciclosporina vía oral (media de tratamiento: 12,2 meses; rango: 4-37 meses). Por último, se publicó una serie de casos de la Clínica Mayo en la que se evaluó su uso en 9 pacientes con EC fistulizante (7 perianales, 2 enterocutáneas y 2 enterovesicales)¹⁹⁵. Siete de estos pacientes tuvieron una respuesta parcial con un tiempo medio de respuesta de 4 días (rango: 3-6 días). Al administrarles la ciclosporina por vía oral, 5 de los que habían respondido, mantuvieron e incluso mejoraron respecto a la respuesta inicial con una media de 6 semanas (rango: 4-22 semanas). Tras suspender el

tratamiento, sólo dos pacientes mantuvieron la respuesta durante un periodo de seguimiento de 9 y 24 meses respectivamente.

A la vista de los resultados de estos estudios, parece que su beneficio es mayor cuando se emplean dosis altas por vía intravenosa ¹⁹³⁻¹⁹⁵ y que éste se pierde en aproximadamente en un tercio de los casos cuando la administración es oral ¹⁹⁵.

Los efectos adversos de la ciclosporina son insuficiencia renal, hirsutismo, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, parestesias, cefalea, convulsiones, temblor, hiperplasia gingival, hepatotoxicidad y un incremento en la incidencia de infecciones (incluida la neumonía por *Pneumocystis carinii*) ¹⁹⁶.

A pesar de que no existen estudios controlados con placebo, a raíz de estas series de casos, se puede observar que la ciclosporina podría tener un papel en el manejo inicial de los pacientes con EC fistulizante.

4.7.3.2. Tacrolimus

Tacrolimus es un antibiótico macrólido de gran capacidad inmunosupresora aislado del *Streptomyces tsukubaensis*. A pesar de que comparte los mismos mecanismos de acción que la ciclosporina, existen diferencias entre ambos. El tacrolimus tiene una mejor absorción intestinal (independiente de la presencia de inflamación de la mucosa intestinal y de la existencia de flujo biliar), una potencia inmunosupresora 100 veces mayor y un menor número de efectos secundarios. Todo ello se une a la posibilidad de su administración inicial por vía oral ¹⁹⁸.

Existen cuatro estudios publicados cuyo objetivo primario es evaluar el cierre de las fístulas en pacientes con EC ¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Otros estudios incluyen pacientes con EC fistulizante tratados con tacrolimus ^{201, 202} y existe un caso publicado de un paciente con fístulas enterovesicales y duodenocólicas tratado con éxito con tacrolimus ²⁰³. En total, 56 pacientes con EC fistulizante

han sido tratados con tacrolimus desde la primera experiencia publicada por Sandborn en 1997¹⁹⁹, observando unas tasas de respuesta parcial y completa del 39,3% y 37,5% respectivamente (Tabla 9).

Tabla 9. Evidencia de la eficacia del tacrolimus en la EC fistulosa.

Autor (año)	Pacientes (n)	Respuesta Parcial (%)	Respuesta Completa (%)
Sandborn (1997)	1	1 (100)	0
Lowry (1999)	11	4 (36)	7 (63)
Ierardi (2000)	6	1 (17)	3 (50)
De Oca (2003)	6	2 (33)	4 (66)
Sandborn (2003)	21	9 (43)	2 (10)
Gonzalez-Lama (2004)	10	5 (50)	4 (40)
Fukuda (2005)	1	0	1(100)
TOTAL	56	22 (39,3)	21 (37,5)

De los estudios publicados, únicamente dos evalúan pacientes refractarios a otros tratamientos médicos como los antibióticos, la azatioprina o la 6-mercaptopurina e infliximab^{200, 203} y, en ellos, se observan unas buenas tasas de respuesta tras el seguimiento a largo plazo.

Únicamente existe un ensayo clínico multicéntrico controlado con placebo al respecto en el que se evalúan 48 pacientes con fístulas perianales o enterocutáneas que son randomizados a recibir tacrolimus a dosis de 0,2 mg/kg/día o placebo durante 10 semanas¹⁹⁹. El 43% de los pacientes tratados con tacrolimus presentaron respuesta clínica en comparación al 8% de los pacientes tratados con placebo ($p=0,004$). No se observó eficacia en las fístulas enterocutáneas. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al cierre completo de las fístulas aunque dicho estudio no se diseñó para detectar esta diferencia.

Los efectos adversos descritos en los pacientes tratados con tacrolimus son cefalea, insuficiencia renal, insomnio, síndrome de piernas inquietas, parestesias y temblor que típicamente desaparecen al disminuir la dosis del fármaco ¹⁹⁹. El efecto adverso más grave es la insuficiencia renal que, en el único ensayo multicéntrico publicado ¹⁹⁹, ocurrió en 8 de los 21 pacientes tratados con tacrolimus (38%) en comparación con 0 de 25 pacientes (0%) de los tratados con placebo ($p=0,008$).

4.7.4. Biológicos

Con la introducción de infliximab hace aproximadamente una década, la terapia biológica dirigida a neutralizar el efecto del TNFa ha cambiado el abordaje terapéutico de los pacientes con EC, incluida la enfermedad fistulizante.

Los fármacos antagonistas del TNFa disponibles hasta el momento son anticuerpos monoclonales, es decir, Igs G obtenidas, mediante técnicas de recombinación, de líneas celulares de LT sensibilizados a un determinado antígeno, en este caso el TNFa, que se unen y neutralizan específicamente al TNFa humano.

Actualmente, en España, únicamente infliximab y, más recientemente adalimumab, están aprobados y comercializados. Infliximab fue el primer agente biológico aprobado por la *Food and Drug administration* (FDA) como tratamiento de inducción y de mantenimiento en adultos y pacientes en edad pediátrica con enfermedad luminal y afectación moderada o severa, así como en la enfermedad fistulizante en aquellos pacientes con EC con mala respuesta al tratamiento convencional. El adalimumab, fue aprobado por la FDA a principios de 2007 en las mismas indicaciones que infliximab y, además, en aquellos pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab. Certolizumab pegol, que ha demostrado su eficacia en la inducción y la remisión de los pacientes con EC activa, aún no ha sido aprobado por las autoridades sanitarias y, por lo tanto, no se comercializa actualmente. Otros

anti-TNF α , como el etanercept y el onercept, no han demostrado mayor eficacia en la EC que placebo ²⁰⁴.

Otros fármacos dirigidos frente a dianas específicas de la cascada inflamatoria, como los inhibidores de las moléculas de adhesión, no se encuentran disponibles para su uso en estos pacientes, bien porque se encuentran en fases iniciales de desarrollo, bien porque no se dispone de estudios suficientes para poder justificar su empleo o porque, como en el caso de natalizumab, se han asociado a efectos adversos graves ²⁰⁵⁻²⁰⁷.

4.7.4.1. Infliximab

El empleo de infliximab en los pacientes con EC fistulosa se comenta en el apartado 5.

4.7.4.2. Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 100% humanizado, de administración subcutánea, que se une con una alta afinidad y especificidad a la porción soluble del TNF α , que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilopoyética. Su empleo en la EC se basa en el papel fundamental del TNF α en la enfermedad y en la evidencia de que los pacientes tratados con infliximab, al ser un anticuerpo quimérico, pueden experimentar, a través de la formación de anticuerpos anti-infliximab (ATI), reacciones de hipersensibilidad aguda y tardía, así como pérdida de respuesta ²⁰⁸⁻²¹¹.

En la EC se ha evaluado su eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad luminal y fistulizante perianal en ensayos clínicos multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados con placebo, estudios piloto y en estudios abiertos publicados recientemente ²¹²⁻²¹⁸.

El primer ensayo clínico, el estudio CLASSIC-I (*Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as an Induction Therapy in Crohn's*), realizado por Hanauer y colaboradores, se publicó en el 2006 ²¹⁵. En él se evalúa la eficacia de adalimumab en la inducción de la remisión en 299 pacientes con EC luminal en actividad-leve moderada *naïves* para el tratamiento con Anti-TNFα. Los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento en las semanas 0 y 2 con Adalimumab a distintas dosis (40mg/20mg, 80mg/40mg, 160mg/80mg respectivamente) o a recibir placebo. En la semana 4, las tasas de remisión en los grupos tratados con adalimumab fueron superiores a la observada en el grupo placebo (18%(p=0,36), 24%(p=0,06) y 36%(p=0,001) respectivamente). Los mejores resultados se observaron en el grupo de pacientes tratados con dosis superiores (76 pacientes), siendo éstos similares a los observados con infliximab. Los resultados de la eficacia del adalimumab como tratamiento de mantenimiento en estos pacientes, evaluada en el estudio CLASSIC-II, son alentadores (en la semana 56, 79% en los tratados con 40mg/2semanas y 83% en los tratados con 40mg/semanal vs 44% en el grupo placebo, p<0,005)²¹⁸.

En cuanto a la EC fistulosa perianal, existen dos estudios en los que se evalúa la eficacia de este fármaco tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. El primero de ellos, fue presentado como comunicación oral en el XIV congreso de la UEGW (*United European Gastroenterology Week*) celebrado en Berlín en el año 2006 por Hinojosa y colaboradores ²¹⁴. En este estudio, se incluyeron 21 pacientes con EC con fístulas perianales tratadas previamente con infliximab el cual había sido suspendido por intolerancia o por pérdida de respuesta. Se administraron 160mg, 80mg y 40mg a las semanas 0, 2 y 4 respectivamente observándose unas tasas de respuesta completa y parcial de un 23 y un 41% respectivamente. Adalimumab demostró ser más eficaz en aquellos casos en los que hubo intolerancia que en los que había una pérdida de respuesta a infliximab (77% vs 23% respectivamente). Posteriormente, se publicó un ensayo clínico, el estudio CHARM (*Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance*) ²¹⁷, en el que se evaluaba, como objetivo secundario, la eficacia del adalimumab en la EC fistulizante. Se incluyeron 130 pacientes con fístulas perianales y enterocutáneas

observándose, en la semana 26 y 56, un cierre completo de las fístulas en el 30% y el 33% de los pacientes respectivamente (13% en el grupo placebo, $p < 0,05$). Aquellos pacientes que tuvieron cierre completo de las fístulas en la semana 26 lo mantuvieron en la 56.

En general, adalimumab es bien tolerado siendo el efecto adverso más frecuente la reacción local en el lugar de inyección (16,7%-33%). Otros efectos adversos descritos son cefalea, náuseas, flatulencia, dolor abdominal y faringitis ^{215, 216, 218}. Por el momento, no existe evidencia de desarrollo de linfomas en los pacientes con EC tratados. Sí se ha observado desarrollo de TB (2 casos) y de enfermedades desmielinizantes (1 caso) ²¹⁷.

A la vista de estos datos, adalimumab parece ser un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes con EC fistulosa, no obstante, dado que en la actualidad existe poca experiencia en la práctica clínica habitual, sería sensato, a la hora de sacar conclusiones, esperar a los resultados en el contexto de la práctica médica diaria. Quizá entonces, dado que su administración es más cómoda y que no parece asociarse a fenómenos de inmunogenicidad, habrá que replantearse la escala terapéutica con agentes biológicos en estos pacientes.

4.7.5. Otras terapias

No existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de otros tratamientos empleados en la enfermedad fistulizante perianal. Tan sólo disponemos de series de casos que concluyen que ciertas terapias podrían ser beneficiosas en el tratamiento de estos pacientes. Sería necesaria la realización de ensayos clínicos controlados para confirmar, o no, la eficacia de estos tratamientos en la EC fistululizante.

4.7.5.1. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) ha sido estudiado en la EC por su capacidad potencial de estimular la respuesta inmune innata intestinal. Al respecto, se ha publicado un ensayo clínico randomizado en pacientes con EC con actividad moderada-severa con un tiempo de seguimiento de 30 días ²¹⁹. Ocho pacientes del grupo tratado con GM-CSF, a dosis de 6µg/kg/día, y 5 del grupo tratado con placebo, tenían fístulas activas en el momento de la inclusión en el estudio. Al final del tratamiento (56 días), cuatro pacientes del grupo GM-CSF tenían cierre completo de las fístulas y uno respuesta clínica mientras que, en el grupo de pacientes con placebo, dos pacientes tuvieron cese completo del drenaje.

Los efectos adversos asociados al tratamiento con GM-CSF fueron reacciones dérmicas locales y dolor óseo ²¹⁹.

4.7.5.2. Metotrexato

El metotrexato ha demostrado su eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC luminal ²²⁰⁻²²², pero su papel en el tratamiento de la EC fistulizante no ha sido estudiado de forma adecuada.

En un estudio retrospectivo de un solo centro, se evaluaron 18 pacientes con EC fistulizante tratados con metotrexato a dosis de 15 mg/semanales ²²³, observando que 8 pacientes (44,4%) tuvieron cierre completo o parcial a los 6 meses de iniciar el tratamiento, pero tan sólo 4 pacientes (22,2%) mantuvo el cierre completo.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento fueron náuseas, vómitos e hipertransaminasemia ²²⁰. A fin de reducir los efectos

secundarios del tratamiento, se recomienda administrar de forma concomitante ácido fólico a dosis de 1 mg/día.

4.7.5.3. Mofetil micofenolato

Mofetil micofenolato (MM), antimetabolito que inhibe la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina en los linfocitos T y B y, por lo tanto, la síntesis de ARN y ADN ²²⁴⁻²²⁶, ha sido evaluado como tratamiento de la EC fistulizante en estudios no randomizados.

El primer estudio, realizado por Florin y colaboradores en 1998, evalúa la eficacia de forma retrospectiva del empleo del MM a dosis de 1 gr/día en 8 pacientes con EC corticorresistentes, 3 de ellos con enfermedad fistulosa, durante tres meses ²²⁷. Todos los pacientes con fístulas perianales tuvieron una respuesta clínica favorable.

En un estudio retrospectivo en el que se incluyen 20 pacientes, de los cuales 8 tenían enfermedad fistulizante activa (6 pacientes tenían fístulas perianales y 2 rectovaginales), se emplearon dosis de 1gr/12 horas vía oral durante un tiempo medio de 22 meses ²²⁸. Todos los pacientes, excepto uno, tuvieron respuesta inicial (3 tuvieron cierre completo y 4 tuvieron respuesta clínica). Posteriormente, 5 de los 7 pacientes empeoraron pero, tan sólo en uno, fue por recidiva de la actividad fistulosa (2 desarrollaron diarrea, 1 artralgias y 1 empeoramiento de la actividad luminal). A los 3 meses de suspender el tratamiento, 2 pacientes con fístulas perianales tuvieron recidiva.

El papel beneficioso de MM también ha sido descrito por otros autores que, en un estudio con 15 pacientes con EC (7 de ellos con fístulas perianales), describen cierre de las fístulas en 4 pacientes (57%) tratados con 25-35 mg/kg vía oral durante 12 meses ²²⁹.

La ausencia de evidencia convincente, asociada a su perfil de seguridad, hacen difícil, por el momento, la justificación de su uso en el tratamiento de estos pacientes.

4.7.5.4. Talidomida

La talidomida disminuye la producción de TNF α por lo que se ha evaluado su eficacia en la EC con patrón fistulizante. No obstante, existen pocos datos en la literatura y su eficacia se basa en dos estudios no randomizados.

Un estudio piloto ²³⁰, en el que se evalúa la eficacia de talidomida a dosis de 50-100 mg/día durante 12 semanas en 12 pacientes con EC corticodependiente, de los cuales 6 tenían fístulas perianales activas en el momento de inclusión, demuestra que se consigue una mejoría de los síntomas asociados en el 83% de los casos. No obstante, es difícil asegurar la eficacia de la talidomida puesto que 4 de estos pacientes presentaron recidiva de los síntomas perianales una vez que se suspendió el tratamiento con esteroides. El efecto adverso más frecuente fue el desarrollo de neuropatía periférica (42%), que fue reversible en todos los casos.

En otro estudio publicado en el mismo año ²³¹, en el que se evalúan 13 pacientes con EC fistulizante (12 con fístulas perianales y 1 con fístulas enteroentéricas) tratados con Talidomida a dosis de 200-300 mg/día por vía oral durante 12 semanas, se observa respuesta clínica en el 69% de los casos, y remisión en el 38%, con una toxicidad escasa (estreñimiento, hipertensión y rash).

4.7.5.5. Octreótido

La somatostatina inhibe la secreción intestinal y ha demostrado su utilidad en el tratamiento de las fístulas pancreáticas por lo que se ha evaluado su papel en el tratamiento pacientes con EC fistulosa. No obstante, existen escasos datos al respecto.

Un estudio realizado en 5 pacientes con fístulas enterocutáneas tratados con octreótido a dosis de 300 µg/6 horas durante 8 semanas, demuestra que se consiguió un cierre de las fístulas en 4 de ellos (80 %) ²³².

4.7.5.6. Oxígeno hiperbárico

Partiendo del hecho de que la patogenia en el desarrollo de fístulas en el seno de la EC es aún desconocida, algunos autores propugnan que quizá en ella esté implicada la isquemia local y, secundariamente, la infección por anaerobios. Por dicho motivo, se han realizado estudios que evalúan el papel del oxígeno hiperbárico en el tratamiento de estos pacientes.

La elevación de la presión parcial de oxígeno durante un periodo de tiempo de 90 minutos en cámara hiperbárica (2,5 atmósferas absolutas) ha demostrado su eficacia en la inducción a la remisión en una serie limitada de estudios no controlados.

En 1989, Brady y colaboradores publicaron la primera experiencia del empleo de esta terapia en pacientes con EC fistulizante severa refractaria a otros tratamientos ²³³. Desde entonces, 21 casos más han sido publicados en la literatura. En dos estudios, las tasas de respuesta fueron 60 y 100% ²³⁴⁻²³⁶ respectivamente. De los 22 pacientes descritos tratados con oxígeno hiprebárico, 16 (73%) tuvieron respuesta completa, 2 (9%) respuesta parcial y 4 (18%) ausencia de respuesta ²³³⁻²³⁶.

Los efectos adversos descritos son perforación timpánica, claustrofobia²³⁵ y alteraciones visuales reversibles²³³.

Aunque este tratamiento podría ser útil como última opción en pacientes con EC perianal refractaria a otros tratamientos médicos o como complemento a la cirugía, deberían realizarse estudios controlados antes de recomendar esta opción de tratamiento en la EC perianal.

Tabla 10. Eficacia de los tratamientos evaluados en la EC fistulosa.

Eficacia potencial o definida	Posiblemente eficaces	Inefectivos
Metronidazol Ciprofloxacino Azatioprina/6-mercaptopurina Infliximab Adalimumab Tacrolimus	Ciclosporina Metotrexato GM-CSF Micofenolato de mofetil Talidomida Octreótido Oxígeno hiperbárico	Aminosalicilatos Corticoides

4.8. Tratamiento quirúrgico

Los primeros datos, derivados de centros de referencia, sugerían que el curso de la EC fistulizante perianal es relativamente benigno, y que tan sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-18%) requieren proctomía, por lo que se recomendaba una actitud conservadora desde el punto de vista quirúrgico^{96, 137}. No obstante, estudios de base poblacional y publicaciones más recientes sugieren que las tasas de recurrencia y de necesidad de proctomía son relativamente altas, lo que condiciona un papel más importante de la cirugía^{106, 109, 237, 238}.

Los tratamientos han de ir dirigidos al control de los síntomas y de las complicaciones de la EPA ya que, a pesar de la mayor utilización de las técnicas conservadoras frente a las más radicales, puesto que el abordaje quirúrgico no consigue modificar la evolución de la enfermedad. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico tendrá como objetivo el control de la enfermedad con un mínimo riesgo de secuelas, fundamentalmente la incontinencia anal.

Se podría dividir al tratamiento quirúrgico de la enfermedad en cuatro categorías²³⁹:

- **Tratamiento urgente:** dirigido al control de la sepsis. Incluye el drenaje de los abscesos.
- **Cirugía de limitación de daños:** realizada en aquellos casos en los que no se ha conseguido el control de la enfermedad mediante el tratamiento médico. Como tal, se entiende a la colocación de setones y a la realización de estomas de desfuncionalización.
- **Tratamientos definitivos:** incluyen a cualquier técnica local perianal, es decir, la fistulotomía, los colgajos de avance y la esfinterotomía.

- **Cirugía resectiva:** aplicada en aquellos casos de enfermedad limitante en los que no se ha conseguido respuesta con el tratamiento médico u otras técnicas quirúrgicas. Serían la proctomía y la proctocolectomía.

Las lesiones que potencialmente pueden requerir una intervención quirúrgica son los colgajos cutáneos, hemorroides, fisuras anales, estenosis ano-rectales, abscesos perianales, fístulas perianales, fístulas recto-vaginales y el cáncer.

4.8.1. Repliegues cutáneos

A pesar de que algunos investigadores sugieren la toma de biopsias para el diagnóstico ²⁴⁰, la apariencia típica, el riesgo de complicaciones postoperatorias y la baja tasa de curación, raramente se realiza. Normalmente no son subsidiarios de ser extirpados y, únicamente si interfieren seriamente con la higiene local, requieren su exéresis mediante anestesia local ¹¹⁰.

4.8.2. Hemorroides

El tratamiento de las hemorroides en pacientes con EC generalmente está contraindicado debido a que son frecuentes las complicaciones postquirúrgicas, como las estenosis anorrectales y una alta tasa de proctomía ^{241, 242}. Por ello se recomienda una actitud conservadora aunque algún autor ha obtenido buenos resultados con la hemorroidectomía simple en pacientes seleccionados con ausencia de actividad luminal a nivel rectal ²⁴³.

4.8.3. Fisuras anales

En los pacientes con EC, generalmente no son dolorosas, y curan de forma espontánea en más del 80% de los casos ²⁴⁴. En aquellos pacientes que presentan dolor directamente relacionado con la fisura, siempre que no haya evidencia macroscópica de inflamación rectal, se puede realizar una esfinterotomía lateral obteniéndose buenos resultados con mínimo riesgo de incontinencia ²⁴³. La fisurectomía está formalmente contraindicada.

La utilidad del tratamiento médico con diltiazem, dinitrato de isosorbide o la toxina botulínica a fin de relajar el esfínter anal, no está claramente definida.

4.8.4. Estenosis anorrectales

Pueden surgir como complicación de úlceras en el canal anal o en el recto, abscesos perianales y fístulas perianales y, generalmente, asocian inflamación del recto, fístulas perianales complejas y fístulas rectovaginales. Pueden ser cortas (<2cms) y anulares o largas y tubulares. Los síntomas son tenesmo, urgencia y dificultad defecatoria, incontinencia y aumento de la frecuencia deposicional. La mayoría de pacientes se encuentran asintomáticos y no requieren tratamiento. En los pacientes sintomáticos, las alternativas terapéuticas son la dilatación digital, mediante tallos de Hegar o balones de dilatación ^{245, 246}, siendo generalmente necesarias varias sesiones evitando la dilatación excesiva y la incontinencia fecal consecuente. No existen ensayos clínicos prospectivos que evalúen la eficacia y la durabilidad de las dilataciones de estenosis ano-rectales. Algunos de estos pacientes requieren finalmente la realización de una proctectomía ²⁴⁶.

4.8.5. Abscesos perianales

Son la causa más frecuente de dolor anal o perianal de estos pacientes. Generalmente, se originan a partir de la obstrucción de una fístula perianal o son el resultado de la infección criptoglandular. Han de sospecharse en aquellos pacientes con EC que presenten dolor perianal, fluctuación, o aumento de la sensibilidad a nivel perianal. Todo absceso perianal requiere un drenaje quirúrgico ^{121, 122, 238, 247}.

Según su localización, se distinguen dos tipos:

- **Superficiales:** son subcutáneos, adyacentes a la piel, abscesos interesfinterianos que no superan la línea dentada o de localización isquiorrectal inferior al espacio retroanal (superficial al ligamento anococcígeo). Pueden asociar fístulas perianales bajas y tratarse con incisión y drenaje. En el caso de que asocien fístulas perianales bajas, no se debe realizar fistulotomía por la alta tasa de fracasos terapéuticos.
- **Profundos:** se encuentran a cierta distancia de la piel, en el espacio retroanal profundo (isquiorrectal superior al elevador del ano, inferior al ligamento anococcígeo y medial al esfínter anal externo) o supraelevatorio (puede surgir a partir de un absceso interesfinteriano, o de una extensión de un absceso transesfinteriano, o puede tener su origen en una perforación ileal o rectal que se extiende en el espacio supraelevatorio). Pueden asociar fístulas perianales altas y deben tratarse con incisión y drenaje y, en el caso de que asocien fístulas perianales altas, asociar la colocación de seton.

Siempre que se drene un absceso, sea superficial o profundo, ha de administrarse metronidazol, ciprofloxacino o ambos.

4.8.6. Fístulas perianales

El abordaje quirúrgico de las fístulas perianales en el seno de la EC depende de la presencia o ausencia de inflamación de la mucosa del recto, ya que el éxito del mismo se correlaciona con la inactividad luminal ¹¹⁰. Por ello, siempre debe la actividad luminal con el tratamiento médico antes de cualquier actitud quirúrgica. Así mismo, depende de la localización de las mismas.

- **Fístulas bajas:** son, como se comentó previamente, superficiales, interesfinterianas bajas o transesfinterianas bajas y pueden ser tratadas mediante **fistulotomía** ^{242, 248-251}, que consiste en la escisión, o puesta a plano, de la fístula (Figura 5), siendo el porcentaje de curación inicial, en 21 estudios, del 8-100% (en 13, del 80 al 100%, en 5, del 60-79% y de <59% en 3 de 21 estudios). La tasa de recurrencia tras una respuesta inicial es del 5-89%, el porcentaje de incontinencia varía del 0-50% y la tasa de proctomías o de ostomías temporales del 6-60% según las series. Esta amplia variación en los resultados se podría explicar, entre otros factores, por la diferente selección de los pacientes.

En general, se observan unos mejores resultados en pacientes con ausencia de inflamación rectal, no obstante, aun en ausencia de inflamación macroscópica del recto, un cierto porcentaje de pacientes son sometidos a proctomía por falta de respuesta. Por esta razón, hay autores que recomiendan la colocación de setones no cortantes antes que realizar fistulotomía en pacientes que tienen inflamación activa a nivel rectal.

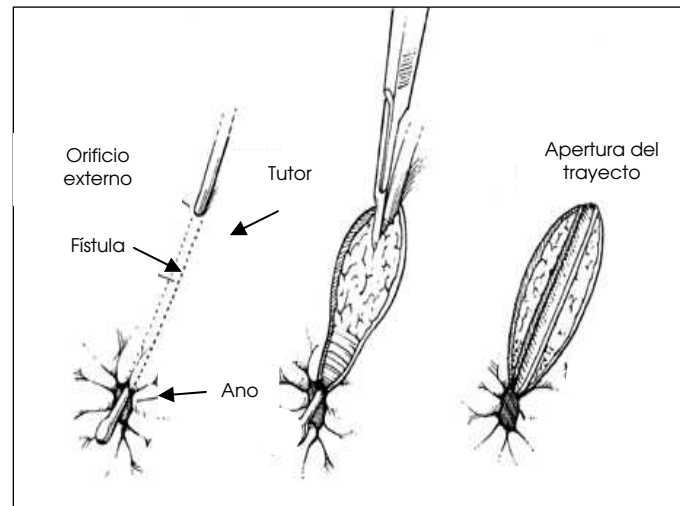


Figura 5. Esquema de la técnica de la fistulotomía ²⁵².

- **Fístulas altas:** afectan a una porción significativa del esfínter anal externo (interesfinterianas altas, transesfinterianas altas, supraesfinterianas o extraesfinterianas). Requieren generalmente un abordaje quirúrgico conservador a fin de disminuir el riesgo de incontinencia.

El tratamiento de elección es la colocación de **setones de drenaje** incluso en aquellos pacientes en los que no exista evidencia de inflamación activa a nivel rectal ^{122, 242, 253-256}.

Esta técnica consiste en la colocación de un hilo de sutura a través del orificio fistuloso externo perianal y, a través del trayecto fistuloso, pasa por el orificio fistuloso interno y vuelve al margen anal a través del canal anal (Figura 6). Estos setones mantienen el drenaje de la fístula con lo que disminuyen el riesgo de formación de abscesos, no obstante, al retirarse, ocurre frecuentemente la recurrencia de la fístula.

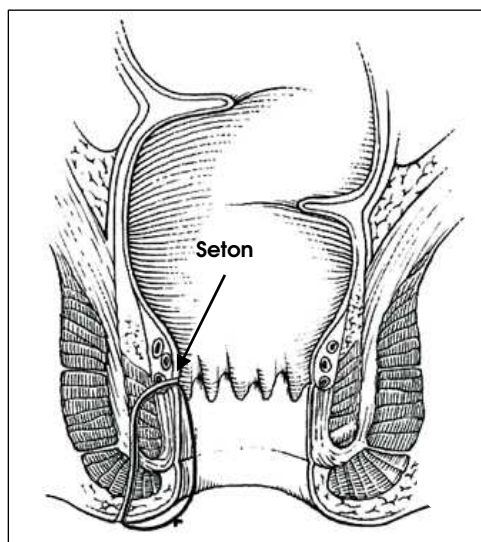


Figura 6. Esquema de la colocación de Setones ²⁵².

La escisión de la fístula, también conocido como **fistulectomía**, se asocia a una alta tasa de incontinencia y de proctectomía por fracaso terapéutico ^{242, 257} por lo que se desaconseja su realización.

La realización de **colgajos de avance mucosos o flap** es una alternativa a la fistulotomía en aquellos pacientes con fístulas bajas sin evidencia macroscópica de inflamación rectal, así como una alternativa a los setones en el caso de fístulas altas, siempre y cuando no haya inflamación rectal ^{122, 249, 258-261}. Esta técnica consiste en hacer una incisión en un colgajo de tejido (mucosa, submucosa, músculo liso) alrededor del orificio interno de la fístula, escisión del orificio interno y posteriormente cubrir con el colgajo el tracto abierto (Figura 7). La tasa de éxito en pacientes seleccionados alcanza el 65%.

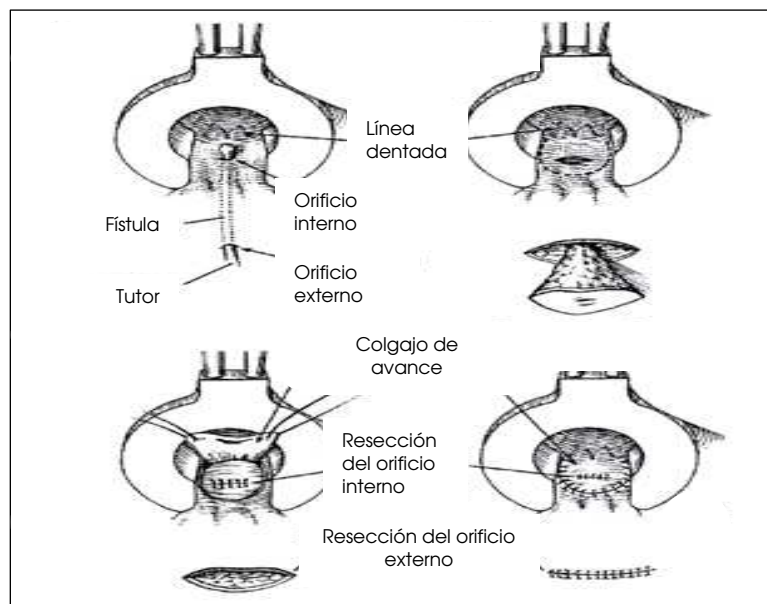


Figura 7. Esquema de la realización de colgajos de avance Mucoso ²⁵².

En pacientes con EC perianal, en ocasiones es necesario realizar **ileostomías o colostomías derivativas temporales**. Se supone que, al disminuir el flujo de material fecal a través del tracto fistuloso a nivel rectal, permite la curación de la mucosa del recto y el cierre de la fístula. Actualmente, esta técnica se realiza en casos excepcionales pues se ha observado que un alto porcentaje de estos pacientes nunca vuelven a tener una continuidad intestinal ²⁶²⁻²⁶⁴.

- **Fístulas rectovaginales:** el tratamiento quirúrgico de las fístulas rectovaginales únicamente debe realizarse en ausencia de inflamación activa a nivel del rectosigma. Las técnicas indicadas en estos casos son el cierre primario ²⁶⁵⁻²⁷⁰, colgajos de avance transanales ^{249, 258, 271-274} o colgajos de avance transvaginales ^{275, 276}. Aunque existen casos en los que se han colocado setones de drenaje con éxito ²⁷⁰, su realización es poco frecuente puesto que tienden a mantener la fístula abierta, haciéndola más sintomática, salvo en el caso de que estén asociadas a abscesos o a masa inflamatoria. En general, el porcentaje de éxito terapéutico

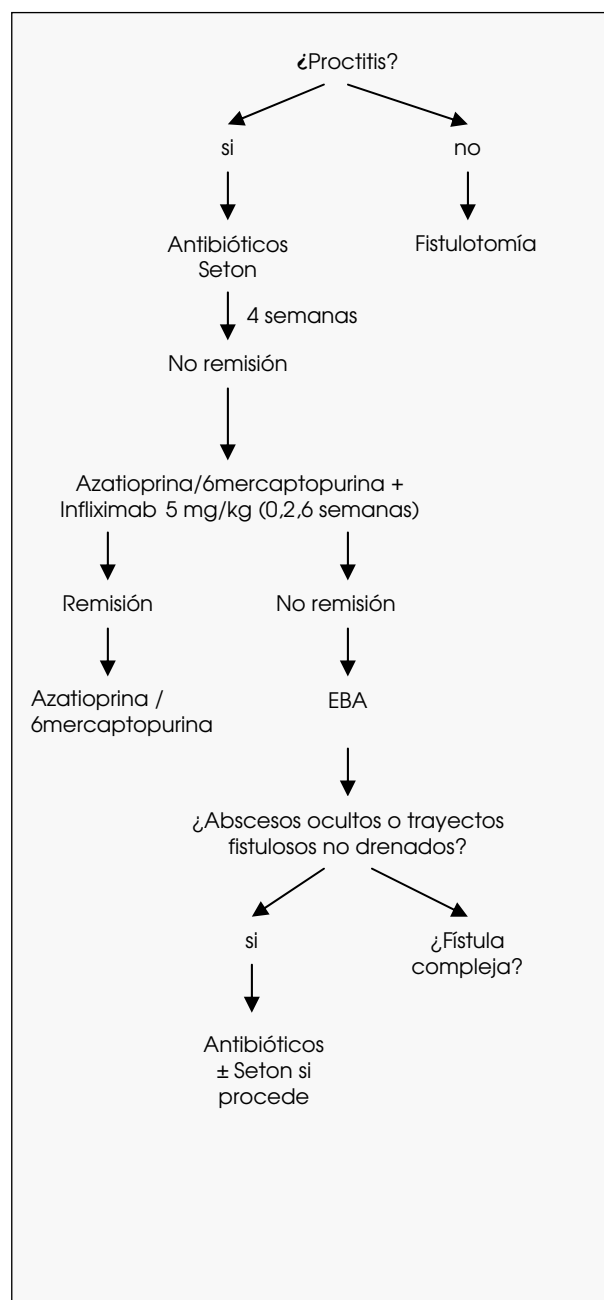
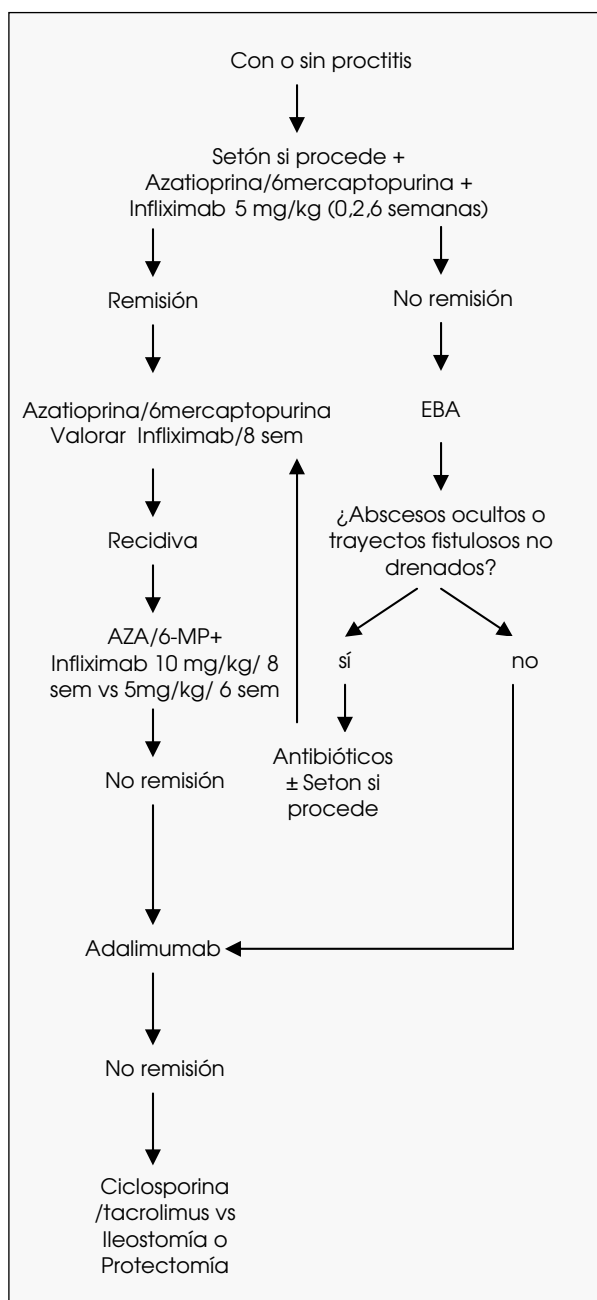
mediante el cierre primario y la realización de colgajos de avance varía del 50 al 100%, según las series.

4.8.7. Cáncer

Existen publicadas unas series de casos de pacientes con EC que desarrollan, a nivel de fístulas crónicas o sinus, carcinoma epidermoide, basaliomas y adenocarcinomas ²⁷⁷⁻²⁸³. Siempre ha de considerarse la posibilidad de malignización cuando las fístulas no curan y, en tal caso, ha de realizarse una biopsia del tracto fistuloso para su estudio histológico. El tratamiento quirúrgico oncológico es el estándar.

Tabla 11. Abordaje quirúrgico de la EC perianal.

Tipo de lesión	Tratamiento de elección	Alternativa terapéutica
Repliegues cutáneos	Actitud conservadora	Extirpación si interfieren con la higiene local
Hemorroides	Actitud conservadora	Hemorroidectomía simple en casos seleccionados
Fisuras anales	Actitud conservadora	Esfinterotomía lateral en pacientes sintomáticos siempre que no exista inflamación rectal
Estenosis anorrectales	Actitud conservadora	Dilatación (digital, tallos de Hegar o balones) en pacientes sintomáticos Proctomía
Abscesos perianales	Antibióticos (ciprofloxacino y/o metronidazol) + incisión y drenaje	Asociar seton en los abscesos profundos con fistulas perianales altas
Fistulas perianales	Valorar inflamación rectal y, si existe, control médico antes de abordaje quirúrgico	
Bajas (superficiales, interesfinterianas o transesfinterianas bajas)	Fistulotomía	Seton si hay inflamación rectal Colgajo de avance si no hay inflamación rectal
Altas (interesfinterianas o transesfinterianas altas, supraesfinterianas, extraesfinterianas)	Seton	Colgajo de avance si no hay inflamación rectal
Fistulas rectovaginales	Valorar inflamación rectal y, si existe, control médico antes de abordaje quirúrgico Cierre primario, colgajos de avance transanal o transvaginal	
Cáncer	Tratamiento quirúrgico oncológico estándar	

Figura 8. Algoritmo terapéutico de las fístulas perianales simples**Figura 9.** Algoritmo terapéutico de las fístulas perianales complejas

5. INFLIXIMAB

El TNF α es una citoquina de 157 aminoácidos con multitud de propiedades proinflamatorias, que parece jugar un papel crucial en la amplificación de la inflamación mucosa en la EC ²⁸⁴⁻²⁸⁶. Es secretada por los LT, monocitos y macrófagos estimulados e induce a los macrófagos intestinales, neutrófilos, fibroblastos y las células musculares lisas a producir prostaglandinas, proteasas y otros mediadores solubles que condicionan la inflamación y el daño tisular.

La unión de la citoquina trimérica de 51 kDa biológicamente activa con receptores específicos, en una serie de células distintas, activa el factor nuclear $\kappa\beta$ y las vías de las cinasas de Janus. Ello, a su vez, genera una serie de respuestas entre las que se encuentran: transcripción de genes implicados en la cascada inflamatoria; inducción del endotelio a producir moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), con el consiguiente reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y linfocitos B; estimulación de la producción, por las células estromales, de metaloproteasas que condicionan daño tisular ^{287, 288} y movilización de las células dendríticas del intestino; estimulación, independientemente de la acción de la IL-12 e IL-18, de la producción de IFN γ por los LT; activación del CD44 de los LT y estimulación de la proliferación y migración de los LT intraepiteliales; inducción de la producción del factor activador de las plaquetas, la óxido nítrico sintetasa y la ciclooxigenasa, con la consiguiente activación de la cascada de coagulación; formación de granulomas ²⁸⁹, y, junto con la IL-6 e IL-1, contribuye a los síntomas constitucionales de la EC y a la generación de proteínas de fase aguda.

Por todo ello, parece razonable utilizar fármacos que bloqueen la acción del TNF α en pacientes con EC.

5.1. Farmacodinámica y farmacocinética

Infliximab, el primer fármaco modificador de la respuesta biológica usado en el tratamiento de la EII. Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1, pues contiene el 75% de secuencias peptídicas humanas (región constante) y 25% murinas (región variable) ²⁹⁰, que se une con una alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF α , pero no al TNF β .

Infliximab inhibe la actividad funcional de TNF α en una gran variedad de estudios *in vitro*, condicionando la destrucción de células inmunológicas a través de una toxicidad celular anticuerpo-dependiente. Además, induce la apoptosis de LT mediante su unión a los receptores específicos existentes en la membrana celular ^{285, 291-293}. Estudios histológicos adicionales, proporcionan evidencia de que el tratamiento con infliximab reduce la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como los marcadores de inflamación en estos lugares.

Infliximab se administra por vía intravenosa (iv) durante 2 horas. Su farmacocinética, tras una infusión iv, se caracteriza por una semivida de 10 días ²⁹⁴. Se observa una concentración sérica máxima (C_{max}) dependiente de la dosis, ascendiendo a 118 μ g/ml con una dosis de 5 mg/kg. La depuración de infliximab se produce a una velocidad de 10 ml/h aunque las vías de eliminación y de metabolización, o como influyen los problemas médicos concomitantes en la eliminación o en el volumen de distribución, aún no se han caracterizado ²⁹⁵. Con dosis de 5 mg/kg, sus concentraciones dejan de ser detectables a las 12 semanas ²⁹⁶. No obstante, hasta la fecha, la concentración sérica exacta de infliximab necesaria para ejercer su efecto terapéutico no se ha determinado.

5.2. Eficacia de infliximab en la enfermedad de Crohn

5.2.1. Inducción a la remisión

Desde la primera experiencia publicada en 1993, se han publicado numerosos estudios que demuestran la eficacia de infliximab en la inducción a la remisión en pacientes con EC con patrón inflamatorio ²⁹⁷⁻³⁰⁰ y fistulizante ^{115, 299, 300}.

5.2.1.1. Enfermedad luminal

El primer estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo realizado en 1997 por Targan y colaboradores ²⁹⁹, demostró que infliximab, administrado en dosis única de 5, 10 ó 20 mg/Kg, conseguía que el 65% de los pacientes con EC activa tuviera respuesta clínica a las 4 semanas, frente al 17% observado con placebo ($p < 0,001$), siendo esta respuesta completa en el 33% de los casos en comparación al 4% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,005$). No hubo un efecto dosis-respuesta y un tercio de los pacientes, que no recibieron nuevas infusiones, recidivó a las 12 semanas.

Posteriormente, se observó que se conseguían unas mejores tasas de respuesta clínica (69% vs 59%) y de remisión (43% vs 28%) en la semana 10 si, para la inducción de la remisión, en vez de una infusión se administraban tres (semanas 0, 2 y 6) ³⁰⁰. Esta mejoría clínica se correlacionó con la cicatrización mucosa que, en la semana 10, fue superior en los pacientes tratados con tres infusiones.

5.2.1.2. Enfermedad fistulizante

El efecto del infliximab en el cierre de las fístulas fue analizado inicialmente por Present y colaboradores en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con EC

fistulizante activa refractaria al tratamiento con antibióticos, aminosalizilatos, prednisona o inmunosupresores ¹¹⁵. La administración de tres infusiones de 5 mg/kg o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6 indujo la respuesta (descenso superior al 50% en el número de fistulas con drenaje activo durante un periodo mínimo de un mes) en el 68% y el 56% de los pacientes respectivamente, con un cese completo del drenaje en el 46%. La tasa de respuesta clínica en el grupo tratado con placebo fue del 26% y la tasa de respuesta completa del 13%. La mediana de tiempo hasta la desaparición de la respuesta sin un nuevo tratamiento, como el observado en los pacientes con EC luminal, fue de 12 semanas.

5.2.2. Mantenimiento de la remisión

A raíz de los estudios previos, en los que se demostraba una pérdida de eficacia a la semana 12 tras suspender el tratamiento, se diseñaron nuevos estudios cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del tratamiento, con dosis repetidas de infliximab cada 8 semanas (por sus propiedades farmacocinéticas), en el mantenimiento de la remisión tanto en la EC luminal ^{300, 301} como en la EC fistulizante ^{302, 303}.

5.2.2.1. Enfermedad luminal

La eficacia de la administración de infusiones repetidas para mantener la remisión en la EC fue analizada por primera vez por Rutgeerts y colaboradores ³⁰¹. Realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes que habían respondido inicialmente a una infusión única de infliximab a las cuatro semanas fueron aleatorizados a recibir placebo o dosis de 10 mg/kg de infliximab a intervalos de 8 semanas hasta un total de cuatro infusiones (en las semanas 12, 20, 28 y 36), con un seguimiento hasta la semana 48. A las 44 semanas, los pacientes tratados con infusiones repetidas de infliximab mantuvieron la respuesta en el 62% de los casos y la remisión en el 53%,

mientras que tan sólo el 37% de los pacientes tratados con placebo mantuvo la respuesta y el 20% siguió en remisión ($p=0,012$).

El estudio ACCENT I ³⁰⁰ fue otro ensayo a gran escala, realizado en múltiples países, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y a largo plazo en el que se incluyeron 573 pacientes, en que se evaluó si la terapia de mantenimiento inducía y mantenía mejores tasas de remisión y de respuesta en los pacientes con EC que habían respondido inicialmente a una infusión única de 5mg/kg de infliximab. Todos los pacientes con respuesta a la semana 2 fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: el grupo I era el grupo placebo; el grupo II recibió 5 mg/kg de infliximab en las semanas 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 46, y el grupo III recibió 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, seguido de 10 mg/kg cada 8 semanas hasta la semana 46. Las variables de estudio incluyeron el porcentaje de pacientes que habían respondido en la semana 2 y que se encontraban en remisión en la semana 50, y el período de tiempo que transcurrió hasta la desaparición de la respuesta hasta la semana 54. La proporción de pacientes con respuesta a las dos semanas que seguía en remisión a las 30 semanas fue del 21% en el grupo placebo, en comparación con el 39% en el grupo II ($p=0,003$), y el 45% en el grupo III ($p=0,0002$). En la semana 54, la distribución por grupos de pacientes que mantuvieron la remisión clínica al cabo de un año fue del 9% en el grupo placebo cada 8 semanas, del 24% para el grupo de infliximab en dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas y del 32% para el grupo de infliximab en dosis de 10 mg/kg cada 8 semanas. Se observó que la tasa de remisión sin esteroides a las 54 semanas fue del 9% del grupo tratado con placebo frente al 29% en los grupos tratados con infliximab.

El análisis de los resultados en todos los pacientes incluidos en el estudio, entre ellos los pacientes sin respuesta a las dos semanas y que pasaron a recibir dosis más altas, es decir, tratamiento episódico con 5 mg/kg en el grupo placebo e incremento episódico a 10 mg/kg en el grupo II y a 15 mg/kg en el grupo III a partir de las 14 semanas, puso de manifiesto que las tasas de remisión y de respuesta clínica en los grupos combinados de estrategia programada (5 y 10mg/kg) (41% y 63%, respectivamente), no eran

significativamente mejores que las obtenidas en el grupo de estrategia episódica de 5 mg/kg (35% y 56%, respectivamente). Una proporción significativamente mayor de pacientes en tratamiento con esteroides al inicio del estudio, 51% en todos los grupos, pudo interrumpir el tratamiento esteroideo y se mantuvo sin ellos al ser tratados de forma sistemática cada 8 semanas con infliximab 5 (44%) y 10 mg/kg (47%) frente a aquellos que recibieron infliximab de forma episódica a dosis de 5 mg/kg (29%).

Se observó influencia del tratamiento sobre la cicatrización de la mucosa, en el número de hospitalizaciones y de cirugías. Con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas se obtuvo una mayor cicatrización de la mucosa a la semana 54 (44%) que con el tratamiento episódico (18%), y se produjeron menos hospitalizaciones relacionadas con la EC durante este período. El porcentaje de intervenciones quirúrgicas que precisaron los pacientes en pauta de mantenimiento cada 8 semanas (3%) fue significativamente inferior al que precisaron los pacientes tratados de forma episódica (7%; $p<0,05$).

A la vista de los resultados parece que infliximab modifica realmente la evolución de la EC luminal a largo plazo.

5.2.2.2. Enfermedad fistulizante

Al igual que en la EC luminal, se desarrolló un estudio, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de infliximab, en pauta de mantenimiento cada 8 semanas en la EC fistulizante durante 54 semanas, el estudio ACCENT II ³⁰². Tanto los pacientes que respondieron inicialmente a una inducción con tres dosis de 5 mg/kg de infliximab, como los que no respondieron, en la semana 14 fueron asignados aleatoriamente a recibir infusiones de 5 mg/kg o placebo cada 8 semanas hasta la semana 54.

Se observaron tasas de mejoría (reducción de las fístulas con drenaje activo) y de remisión (ausencia de fístulas con drenaje activo) superiores en el grupo tratado con infliximab. En la semana 54, el 23% de los pacientes tratados

con placebo mantuvo la respuesta y el 19% presentó respuesta completa en comparación con el 46% y 36%, respectivamente, de los pacientes en mantenimiento con infliximab cada 8 semanas (en ambos, $p < 0,01$). También se observó un período de tiempo medio hasta la desaparición de la respuesta significativamente más prolongado en el grupo tratado con infliximab (>40 semanas vs 14 semanas en el grupo placebo).

Un subanálisis de este estudio demostró la eficacia del tratamiento de mantenimiento con infliximab en el cierre de las fístulas rectovaginales ³⁰³.

Por desgracia, los datos acerca de la capacidad de infliximab para modificar la evolución de la enfermedad fistulizante a largo plazo son escasos. Este tema es el objeto de debate de la presente tesis doctoral.

5.3. Factores predictores de respuesta

A pesar de que infliximab ha demostrado su eficacia para inducir respuesta y remisión en la EC, tanto luminal como fistulizante, aproximadamente el 30% de los pacientes no tiene respuesta y no todos los respondedores tienen respuesta completa. Además, si se tiene en cuenta el coste elevado de la administración repetida del mismo, parece necesario identificar a aquellos subgrupos de pacientes que claramente van a tener un máximo beneficio del tratamiento. Al respecto, existen numerosos estudios que evalúan la posible influencia de distintos factores sobre la respuesta al tratamiento con infliximab (Tabla 12).

En la enfermedad luminal, de todos los factores evaluados (sexo, edad, hábito tabáquico, patrón de la enfermedad, duración de la misma, localización de la enfermedad, medicación concomitante o cirugías previas), parece que únicamente el ser joven, quizá por la menor duración de la enfermedad, tener afectación colónica exclusiva ³⁰⁴ o no ser fumador ^{305, 306} son factores de buen pronóstico de respuesta al tratamiento. También, se ha

asociado a una mayor probabilidad de respuesta, la elevación de la proteína C reactiva (PCR), que indica inflamación biológicamente activa ^{307, 308}.

Al igual que en la enfermedad luminal, la respuesta al tratamiento en pacientes con EC fistulizante, es mejor en los pacientes jóvenes ³⁰⁴ y también depende de la localización de la enfermedad, siendo más probable en las fístulas perianales ³⁰⁹⁻³¹². Por lo tanto, son factores de mal pronóstico de respuesta la presencia de fístulas internas, enterocutáneas y rectovaginales, probablemente porque estos tipos de fístulas suelen asociarse a estenosis, mientras que las perianales habitualmente se producen en el seno de una inflamación activa local.

En cuanto a las cirugías previas, parece que, el antecedente de cirugía intestinal previa, se asocia con una probabilidad de respuesta menor ^{304, 311} mientras que, la colocación de setones, a fin de evitar el cierre precoz del orificio fistuloso externo, ofrece ventajas sobre la ausencia de abordaje quirúrgico de las fístulas ¹⁰⁴.

La administración de un tratamiento inmunosupresor concomitante ha demostrado aumentar las posibilidades de responder a infliximab a corto y a largo plazo ^{304, 306, 312}. Lo que no queda claro es el mecanismo, posiblemente por efecto sinérgico y por la disminución de formación de ATI.

Tabla 12. Factores predictores de respuesta a infliximab

Tipo de Enfermedad	Buen pronóstico
Enfermedad Luminal	<p>Joven</p> <p>No hábito tabáquico</p> <p>Localización colónica exclusiva</p> <p>PCR elevada</p> <p>Tratamiento concomitante con inmunosupresores</p>
Enfermedad fistulosa	<p>Joven</p> <p>Fístulas perianales</p> <p>Tratamiento concomitante con seton</p> <p>No antecedentes de cirugías intestinales previas</p> <p>Tratamiento concomitante con inmunosupresores</p>

5.4. Efectos adversos

La verdadera frecuencia de efectos adversos asociados a infliximab varía en los datos publicados, en parte debido a cómo se categorizan y cuándo son atribuidos a infliximab y cuando no.

La tasa de efectos adversos descrita en los ensayos clínicos, en los que se incluye una población seleccionada con criterios específicos de exclusión, por lo que no se contemplan pacientes hospitalizados o con comorbilidades severas entre otros, quizá no refleje la verdadera tasa en la práctica clínica, donde el tipo de pacientes varía y la monitorización de los mismos está menos estructurada.

Los estudios de cohortes proporcionan la oportunidad de detectar efectos adversos menos frecuentes pero quizá, buena parte de ellos, sean

debidos, más que al fármaco en sí, a la severidad de la enfermedad que hace que estos pacientes necesiten el tratamiento con infliximab.

La información respecto a los efectos adversos de infliximab postcomercialización probablemente sea incompleta debida a la alta variabilidad y al bajo nivel de evidencia de los mismos.

A la hora de interpretar los datos de seguridad del tratamiento, se deberían tener en cuenta esta serie de limitaciones.

Los datos de la seguridad de infliximab en la EC en ensayos clínicos controlados de más de un año de duración derivan de 1057 pacientes seleccionados ^{115, 299-301}. Según los datos publicados en el estudio en el que se incluye un mayor número de pacientes, estudio ACCENT I ³⁰⁰, se observa una tasa de efectos adversos graves del 7%. El 5% de los pacientes presentó reacciones infusionales agudas, el 2% reacciones infusionales tardías, el 0,9% lupus inducido por infliximab, hubo un 4% de infecciones serias, el 1% desarrolló tumores y la tasa de mortalidad anual fue del 0,7%. En los ensayos clínicos, no se ha observado un incremento estadísticamente significativo de infecciones serias en los pacientes tratados con infliximab respecto a los tratados con placebo.

Existen estudios que evalúan la tasa de efectos adversos en pacientes tratados en la práctica clínica. El primero de ellos, realizado en Suecia ³¹³, en el que se incluyen 217 pacientes tratados con una media de 2,6 infusiones de infliximab, describe una tasa de efectos adversos del 19%. El 1% desarrolló infecciones oportunistas con desenlace fatal en uno de los pacientes por meningitis por *Listeria monocitogenes*, el 1,4% desarrolló linfomas que llevaron a la muerte a dos pacientes siendo la tasa global de muerte relacionada con infliximab del 2,8%.

Otro estudio, el primero en hablar de efectos adversos tras el tratamiento con infliximab a largo plazo, se realizó en la clínica Mayo con 500 pacientes con EC tratados con infliximab con una media de 3 infusiones y un

tiempo medio de seguimiento de 17 meses ³¹⁴. La tasa de efectos adversos graves fue del 8,6%, siendo aproximadamente el 6% atribuible al uso de infliximab. El 3,8% de los pacientes evaluados desarrolló reacciones infusionales agudas que condicionaron la suspensión del tratamiento en el 1,8% de los casos (el 2,8% de ellas fueron reacciones del tipo enfermedad del suero atribuibles a infliximab a pesar de que la mayoría de los pacientes se encontraba con tratamiento concomitante con inmunomoduladores). El 0,6% de los pacientes desarrolló lupus inducido por infliximab (los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos en el 100% y los anti-DNA de doble cadena en el 67%). Se describió un caso (0,2%) de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). La tasa de infecciones atribuidas a infliximab fue del 8,2%, de las cuales el 3% fueron serias (dos sepsis que produjeron la muerte, ocho neumonías que condicionaron la muerte a dos pacientes, seis infecciones virales, dos abscesos abdominales que precisaron cirugía, una celulitis y un cuadro de histoplasmosis). El desarrollo de las infecciones no se correlacionó con un mayor número de infusiones (el 70% de ellos habían recibido 3 infusiones o menos). Se describieron, así mismo, desarrollo de neoplasias atribuibles a infliximab en el 0,6% de los pacientes, todas ellas extracolónicas. Se observó un total de diez muertes, de las cuales cinco posiblemente se relacionaron con infliximab (1%). Los autores, no obstante, concluyeron que estas cifras de mortalidad son comparables a las observadas en otros estudios realizados en pacientes con EC no tratados con infliximab ³¹⁵⁻³¹⁷.

El perfil de seguridad del infliximab a largo plazo en la práctica clínica también ha sido evaluado en un estudio prospectivo multicéntrico, estudio TREAT, que incluye un grupo de 6290 pacientes de los cuales 3179 recibieron tratamiento con una media de 5 infusiones y tuvieron una media de seguimiento de 1,9 años ³¹⁸. La tasa de mortalidad fue similar en el grupo de pacientes tratado con infliximab (0,53%) y en el grupo que no recibió tratamiento con infliximab (0,43%). Al incluir un gran número de pacientes, permitió la realización, a diferencia de los estudios observacionales previos, de un análisis multivariante en el que se objetivó que el factor que se asoció con mayor riesgo de muerte fue el uso de prednisona. Las variables que se

asociaron con un mayor riesgo de infecciones serias fueron el uso concomitante de esteroides y de analgésicos opioides, así como una actividad moderada-severa de la enfermedad. A pesar de que no se observó un riesgo aumentado de desarrollo de linfomas, sería necesario un seguimiento a más largo plazo para confirmarlo.

5.4.1. Reacciones infusionales

Las reacciones infusionales al infliximab pueden dividirse en dos tipos, agudas y retardadas. Toda reacción adversa, independientemente de que esté mediada o no inmunológicamente, que ocurra durante las primeras 24 horas de la primera o posteriores infusiones de infliximab, se considera como reacción infusional aguda. Se considera como reacción infusional retardada a aquella que se produce entre las 48 horas y los 14 días de la administración de infliximab. Ambas pueden clasificarse en leves, moderadas o severas en función de la severidad de los signos y síntomas con que se manifiestan ²¹¹.

Las **reacciones infusionales agudas**, generalmente se producen durante la infusión o dentro de las dos primeras horas tras la misma. En general, son poco frecuentes, presentándose en el 3-17% de los pacientes tratados con infliximab, pero únicamente en el 0,1-1% son graves ^{211, 300, 302, 319}. Se caracterizan por la presencia de síntomas inespecíficos como taquipnea, dolor torácico, cefalea o fiebre. La mayoría de ellas no están mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo I ^{211, 320}, no obstante, síntomas como hipotensión, broncoespasmo o urticaria aguda, que son mucho más infrecuentes, sí que parecen tener un mecanismo IgE dependiente.

En general, suelen aparecer en la administración de las primeras tres infusiones y, si son de intensidad leve-moderada, no impiden la administración de otras dosis si se profilaxis pretratamiento con difenhidramina y paracetamol ²¹¹.

Típicamente son leves y se resuelven completamente tras la disminución de la velocidad de infusión y la administración de paracetamol, antihistamínicos o esteroides aunque, en ocasiones, es precisa la administración de epinefrina ^{211, 321, 322}.

Las **reacciones infusionales retardadas**, también llamadas reacciones del tipo de la enfermedad del suero puesto que parecen ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo III, se suelen presentar como un cuadro de mialgias, artralgias, urticaria, prurito, rash, fiebre, malestar y cefalea. Se producen en el 2-3% de los pacientes ^{300, 314}.

Pueden aparecer de forma tan precoz como a las 48 horas de la administración de infliximab pero, generalmente, ocurren entre los 3 y 12 días. Suelen resolverse sin secuelas tras la administración de paracetamol, antihistamínicos y esteroides ^{211, 322}. Una vez que se han producido se recomienda, a fin de prevenir una segunda reacción infusional retardada, la administración de corticoides y antihistamínicos antes de cada infusión ^{211, 314}.

El principal factor de riesgo para su desarrollo es que haya un intervalo de tiempo mayor o igual a 20 semanas entre dosis ³²³. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con inmunosupresores (azatioprina/6-mercaptopurina o metotrexato) tienen menos probabilidad de desarrollarlas ²⁰⁸, siendo los principales beneficiados aquellos pacientes que reciben infliximab a demanda ^{208, 210}.

5.4.2. Desarrollo de anticuerpos antiinfliximab

El infliximab puede asociar la formación de ATI, previamente denominados anticuerpos antiquméricos humanos (HACA). Se ha descrito que su desarrollo se produce en el 8-61% de los pacientes ^{208-210, 322} (Tabla 13). Su detección depende de la sensibilidad y la especificidad del análisis utilizado y del momento de su determinación. Con el análisis más frecuentemente

empleado, los ATI no pueden medirse en su mayor parte mientras infliximab está presente en el suero del paciente.

Tabla 13. Desarrollo de Anticuerpos anti-infliximab

Ensayo	Desarrollo de ATI (%)
ACCENT I (Episódico)	30
Baert (Episódico)	61
ATTRACT (Mantenimiento)	8
ACCENT I (Mantenimiento)	8
ACCENT II (Mantenimiento)	13

En general, puede afirmarse que los ATI interfieren con la seguridad y eficacia del infliximab puesto que, por una parte aumentan el riesgo de reacciones infusionales (12%)³⁰⁰ y, por otra, reducen la concentración sérica de infliximab y reducen el tiempo de respuesta²⁰⁸⁻²¹⁰.

La inmunogenicidad condiciona problemas clínicos, fundamentalmente cuando el infliximab se administra de forma episódica o a demanda, asociándose el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas con una menor inmunogenicidad (8-13% vs 30-61% del tratamiento episódico)^{208-210, 300, 324}.

Su desarrollo es menos probable en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato o corticoides^{208, 210}. Así, se ha observado que en los pacientes tratados concomitantemente con estos fármacos la incidencia de ATI es

significativamente inferior que en aquellos pacientes que no reciben tratamiento inmunosupresor (43% vs 75%, respectivamente, $p < 0,01$) ²⁰⁸, siendo la azatioprina y el metotrexato igualmente eficaces en contrarrestar su formación ³²⁵. En cuanto a la premedicación, algunos estudios preliminares sugieren que la administración previa de hidrocortisona a dosis de 200 mg iv reduce la formación de ATI (26 vs 42%) ²⁰⁹.

5.4.3. Desarrollo de autoanticuerpos

A pesar de que la relevancia clínica es desconocida, un gran número de pacientes desarrolla autoanticuerpos durante el tratamiento con infliximab ^{300, 314, 322, 326}. Su aparición es menos probable en aquellos pacientes con tratamiento concomitante con azatioprina, 6-mercaptopurina o esteroides ³²⁶.

Afortunadamente, a pesar de la relativa frecuencia con que se producen autoanticuerpos, el desarrollo de enfermedad sintomática, lupus inducido farmacológicamente, es infrecuente. En los ensayos clínicos ocurre en menos del 1% de los pacientes y, generalmente, se manifiesta como artritis y serositis sin que se hayan descrito casos de afectación renal o del sistema nervioso central ³²⁶. Datos similares se observan en un estudio de cohortes prospectivo realizado en 125 pacientes que recibieron tratamiento con infliximab. El 57% de los pacientes desarrolló, a los 24 meses, ANA, el 33% anti-ADN de doble cadena, el 40% anti-ADN de cadena simple y el 21% anticuerpos anti-histona. No obstante, tan sólo dos pacientes (1,6%) desarrollaron síndrome lúpico sin que, en ninguno de ellos, hubiera afectación de órganos vitales. Los ANA persistieron en la mayoría de pacientes durante más de un año después de la administración de la última dosis de infliximab ³²⁶.

Según datos recientes, aunque el uso de infliximab puede producir un incremento de autoanticuerpos en pacientes tratados con lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, no hay evidencia de que su uso empeore la evolución de la enfermedad ³²⁷.

5.4.4. Infecciones

El TNFa es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que TNFa es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares, entre las que se incluyen las infecciones causadas por micobacterias. Como con otros fármacos inmunosupresores, los pacientes tratados con infliximab pueden desarrollar más infecciones que sujetos sanos que no reciban tratamiento inmunosupresor. La mayoría de ellas son infecciones urinarias y del tracto respiratorio superior, fáciles de tratar y no suelen condicionar ingreso hospitalario ni retirada del tratamiento. No obstante, se ha descrito la asociación del tratamiento con infecciones graves como neumonía, sepsis, TB, infecciones invasivas por hongos y por otros gérmenes oportunistas.

No debe administrarse en aquellos pacientes con infección activa y se ha de tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de infecciones de repetición. En los pacientes con EPA o patrón perforante ha de descartarse la presencia de abscesos perianales o intraabdominales para asegurar una cobertura antibiótica durante al menos dos semanas.

La incidencia de infecciones en los pacientes tratados con infliximab en los ensayos clínicos no ha sido estadísticamente superior a la observada en los pacientes tratados con placebo, quizá porque ambos grupos de pacientes recibían tratamiento inmunosupresor concomitante. En ensayos clínicos controlados, se ha observado un 5% de infecciones serias en los pacientes tratados con infliximab por todas las indicaciones y en un 4% de los pacientes tratados por EC, resultados similares a los observados con placebo (8% en todos los estudios y 4% de los estudios realizados únicamente en la EC)³¹⁶. Por infecciones serias se entiende neumonía, celulitis, sepsis, infecciones del tracto urinario y abscesos. Se han descrito infecciones que han llevado a la muerte, tales como sepsis y TB diseminada, en los pacientes tratados con inhibidores del TNFa, incluido el infliximab³²⁸.

En el estudio ACCENT I, el 32% de los pacientes que tuvieron infección requirieron tratamiento antibiótico y el 3,8% desarrollaron infecciones serias ²⁹⁶. Un paciente desarrolló TB tras la cuarta infusión de infliximab ²⁹⁶.

El TNFa es un agente importante en la formación de los granulomas. Estudios en animales han demostrado que el TNFa puede prevenir la reactivación de una TB latente ³²⁹. Están publicados todos los casos de tuberculosis desde mayo de 2001 ³²⁸. Se han registrado 70 casos de TB, incluyendo 18 pacientes con EC, que habían recibido infliximab durante una media de 12 semanas ³²⁸. La mayoría de ellos, 55 de estos pacientes, recibían tratamiento concomitante con otros inmunosupresores.

La compañía que comercializa infliximab publicó los 84 casos de TB conocidos por la misma en mayo de 2001 tras el tratamiento con infliximab en 170,000 pacientes. España era el país europeo con el mayor número de casos ya que se notificaron el 14% de todos los casos comunicados en el mundo ³²⁸. Estos 84 casos incluían tres de los ensayos clínicos de la compañía y 81 del seguimiento postcomercialización. Presumiblemente, los 70 casos de los comentados previamente se incluían dentro de estos 84. Hubo un total de 14 muertes en estos pacientes, de las cuales 10 fueron atribuidas a la TB. A pesar de que la mayoría de los casos fueron pulmonares, un tercio de los pacientes tuvieron tuberculosis diseminada. En prácticamente todos los casos se trataba de reactivaciones de TB latente más que primoinfección.

Desde entonces, las sociedades científicas de todo el mundo, han recomendado formalmente que, en todos los pacientes en los que se prevé el uso de infliximab, se descarte la presencia de TB activa o latente mediante la realización del test de intradermorreacción de la tuberculina y, al menos, una radiografía de tórax ³³⁰. Todos los pacientes con test positivo han de recibir tratamiento específico antes de la administración de infliximab. Los hallazgos clínicos, incluyendo la exposición a la TB, viajes recientes a zonas endémicas y los síntomas, han de investigarse puesto que el 70% de los pacientes con EI que son subsidiarios del tratamiento con infliximab, son considerados como anérgicos para la prueba de la tuberculina ³³¹. No queda claro si sería preciso,

por esta razón, realizar un segundo test de la intradermorreacción de la tuberculina (*booster*), no obstante, esta actitud suele tomarse en centros de determinados países con alta prevalencia de TB, como España.

Se debe enfatizar en el potencial de los microorganismos oportunistas en evadir al sistema inmune en aquellos pacientes con EC que han sido tratados con múltiples inmunomoduladores ^{308, 332, 333}. En la experiencia postcomercialización se han observado infecciones bacterianas diseminadas así como infecciones por hongos (candidiasis, nocardiasis, coccidiomicosis e histoplasmosis). La compañía que comercializa infliximab ha publicado 12 casos de listeriosis, 9 neumonías por *pneumocystis carinii*, 7 de histoplasmosis, 6 de aspergilosis y 7 de infecciones severas por *Candida* ³²². La FDA ha descrito 15 casos de listeriosis en pacientes tratados con infliximab o etanercept ³³³ y se ha descrito un caso de nocardiosis cutánea ³³⁴.

5.4.5. Tumores

Una preocupación acerca del uso del infliximab es si puede producir un incremento del desarrollo de procesos neoplásicos, especialmente los linfomas ³³⁵. De hecho, los pacientes con EC de larga evolución y tratamiento con fármacos inmunosupresores podrían tener mayor predisposición a desarrollar linfomas ³³⁶⁻³⁴¹ así como aquellos que se encuentren en tratamiento con infliximab ³⁴².

En el estudio ACCENT I, de 573 pacientes, 3 desarrollaron neoplasias sólidas (vejiga, mama, renal), 2 pacientes desarrollaron cáncer cutáneo y hubo un caso de linfoma ³⁰⁰. La tasa global de neoplasias no fue diferente a la esperada en la población general. En base a 1106 pacientes tratados con infliximab en ensayos clínicos, de los cuales 2 desarrollaron linfoma, la FDA en el año 2003 describió un riesgo incrementado en estos pacientes de hasta ocho veces superior a la esperada en la población para la misma edad, sexo y raza ³⁴².

La compañía que comercializa infliximab (Centocor) describió que, en los pacientes en tratamiento con infliximab por EC o artritis reumatoide, existe un riesgo aumentado de desarrollar linfomas, de hasta seis veces, respecto al esperable en la población general. Además, han comunicado casos de linfomas T hepato-esplénicos en adolescentes y adultos jóvenes con EC tratados de forma concomitante con tiopurinas ³⁴³.

En la serie de casos publicada más amplia, registro TREAT, la tasa de neoplasias fue similar a la observada en los pacientes con EC que se encontraban con otros tratamientos ³¹⁸. No obstante, el tiempo de seguimiento medio fue de dos años y los sujetos en este estudio fueron seleccionados.

A la vista de estos datos, se debería comunicar a los pacientes el riesgo de desarrollar neoplasias, incluidos los linfomas, antes de iniciar el tratamiento con infliximab así como se realiza con otros tratamientos inmunosupresores, como el metotrexato, la azatioprina y la 6-mercaptopurina.

5.4.6. Enfermedades neurológicas

Se ha asociado el tratamiento con infliximab con el desarrollo de enfermedades del SNC. En estudios postcomercialización, se han descrito casos de nueva aparición de esclerosis múltiple, neuritis óptica y mielitis, así como exacerbación de la sintomatología previa en pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes ³⁴⁴⁻³⁴⁸. Por ello, se recomienda prudencia en el uso de infliximab en aquellos pacientes con antecedentes de estas enfermedades. Igualmente, se recomienda suspender el tratamiento en aquellos casos en los que se observe reacciones adversas neurológicas.

5.4.7. Eventos hematológicos

Existen datos en la literatura que describen toxicidad a nivel hematológico del infliximab como anemia, leucopenia, trombocitopenia o aplasia medular que, en algunos casos, han llevado a la muerte ^{350, 351}.

En los pacientes con EC tratados de forma concomitante con azatioprina, se ha observado un mayor riesgo de leucopenia derivado del aumento de los metabolitos de 6-tioguanina ³⁵², hecho que se produce a partir de una a tres semanas después de la infusión de infliximab.

Por lo tanto, se recomienda una especial cautela en aquellos pacientes con historia previa de trastornos hematológicos y que reciban tratamiento concomitante con tiopurinas. Se ha de suspender el tratamiento en aquellos pacientes que, durante el tratamiento, desarrollen eventos hematológicos significativos.

5.4.8. Hepatotoxicidad

Se han comunicado una serie de casos de reacciones adversas a nivel hepático en pacientes tratados con infliximab ³⁴³, las cuales pueden acontecer tan precozmente como las dos primeras semanas o, por el contrario, aparecer al año del inicio del mismo. Éstos eventos incluyen daño hepático colestático ³⁵³, colecistitis alitiásica ³⁵⁴ y casos de reactivación de hepatitis B, incluso en pacientes portadores, que han precisado, en algún caso, transplante por fallo hepático fulminante ³⁵⁵⁻³⁵⁷.

La FDA recomienda la suspensión del tratamiento si durante el mismo se observa ictericia o una elevación significativa de las enzimas hepáticas (por encima de cinco veces su valor normal). A demás, se recomienda monitorización estrecha del tratamiento en los pacientes portadores del virus de la hepatitis B (VHB) e, incluso, administración de lamivudina antes de iniciarlo ³⁵⁷.

Valoración de la eficacia del tratamiento con infliximab a largo plazo en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal mediante resonancia magnética

Aunque los datos acerca del empeoramiento de la hepatitis crónica por VHC son escasos, parece que no existe riesgo en el uso de infliximab en estos pacientes ³⁵⁸⁻³⁶⁰.

No obstante, serían necesarios estudios a más largo plazo y con un mayor número de pacientes para confirmar estos datos.

II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La EC es una entidad caracterizada por inflamación crónica que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo. La causa exacta de la misma es aún desconocida. Se presupone que es la consecuencia de la interacción de factores genéticos, medioambientales y una disregulación de la respuesta inmune primaria. La EC se puede presentar con una variedad de fenotipos: inflamatorio, estenosante o fistulizante.

El 20-40% de los pacientes con EC desarrollan fístulas ¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, lo que a menudo se asocia con drenaje recurrente de las mismas y sepsis. De todas las posibles complicaciones que pueden presentar estos pacientes, el desarrollo de complicaciones perianales y, en concreto, las fístulas son unas de las más discapacitantes ya que condicionan distintos grados de discomfort y disminución de su calidad de vida. La localización más frecuente de las mismas es la perineal, perianal y rectovaginal, aunque estos pacientes también pueden desarrollar fístulas enteroentéricas, enterovesicales y otras fístulas internas.

Como la enfermedad primaria, las fístulas en el seno de la EC son crónicas y el objetivo terapéutico debe ser no sólo conseguir su cierre, sino la curación completa, es decir, el cierre definitivo conservando la continencia esfinteriana.

El tratamiento tradicionalmente ha sido el quirúrgico requiriendo para su curación, en la mayoría de ocasiones, múltiples procedimientos a lo largo del tiempo lo que indica que es frecuente la recurrencia tras el tratamiento (en el 48% de los casos al año y en el 59% a los dos años) y, a menudo, además son refractarias al tratamiento convencional ²³⁷.

Infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el TNF α , fue el primer tratamiento biológico aprobado en Norte América y en Europa para el tratamiento de la EC. Ha demostrado su eficacia clínica en el cierre de las fístulas perianales en estudios aleatorizados ^{115, 302} y en la experiencia clínica de centros de referencia ^{321, 362}.

Las tasas de respuesta clínica y de remisión varían según los estudios y varían, igualmente, dependiendo de si se analizan tras el tratamiento de inducción o tras el tratamiento de mantenimiento con infliximab.

El tratamiento de inducción (5mg/Kg iv a las 0, 2 y 6 semanas) consigue un porcentaje de respuesta clínica, entendiendo como tal la reducción de al menos el 50% del número o del drenaje de las fístulas 4 semanas consecutivas después de la última infusión, en el 46% a 68%, con unas tasas de respuesta completa, entendiendo como tal el cese de drenaje de todas las fístulas tras una compresión suave, del 36% al 55% ^{115, 302}. Según la experiencia clínica de centros de referencia ^{321, 362, 313}, las tasas de respuesta clínica y remisión son del 78% y del 24% respectivamente. No obstante, se ha observado que con esta pauta la tasa de recurrencia tras el cierre completo de las fístulas es de 3 meses (12 semanas) ¹¹⁵.

Menor es la evidencia de la que disponemos acerca de la eficacia tras el tratamiento de mantenimiento. En el estudio ACCENT II ³⁰², en la semana 54, el 36% de los pacientes que recibieron tratamiento con infliximab 5mg/kg cada 8 semanas presentaron respuesta completa en comparación con el 19% de los pacientes que recibieron placebo ($p<0,001$). Dicha respuesta se mantuvo durante 10 meses (>40 semanas).

Las tasas de respuesta tras la administración repetida de infliximab en pacientes con enfermedad fistulizante son inferiores a las observadas en los pacientes con enfermedad luminal. Además, la suspensión del tratamiento, incluso en pacientes tratados durante un año en pauta de mantenimiento, se asocia con una mayor tasa de recurrencia precoz, observándose que únicamente el 45% a los seis meses y el 34% al año no presentan de nuevo

sintomatología frente al 83% observado en pacientes tratados por enfermedad luminal ³⁶³. Todo ello sugiere que, a pesar de la curación superficial de los orificios fistulosos externos, los trayectos profundos persisten.

Los datos acerca de la influencia del infliximab sobre los cambios a nivel de los trayectos fistulosos y, por lo tanto, en la evolución a largo plazo de la EC fistulosa, son escasos. Al respecto, se han publicado 7 estudios, uno de ellos retrospectivo, en los que, mediante la aplicación de técnicas de imagen, ecografía ^{142, 159, 364-366} y RM ^{120, 150}, se evalúa el efecto del tratamiento sobre la anatomía y, en alguno de ellos, sobre parámetros de actividad a nivel de los trayectos fistulosos ^{120, 142, 366}.

Según los resultados de estos estudios, parece que, a pesar del beneficio clínico del tratamiento de inducción en la EC fistulizante, un alto porcentaje de pacientes continúa con inflamación persistente a nivel de los trayectos fistulosos ^{120, 142, 366}, hallazgos que son concordantes con la alta tasa de recidiva observada si se suspende el tratamiento ¹¹⁵. Con el tratamiento de mantenimiento, parece que se consigue una mejoría de la inflamación asociada, sugiriendo que, infliximab, no sólo proporciona un beneficio clínico, sino también curación tisular ¹²⁰. No obstante, la tasa tan baja de cierre de las fístulas al año del tratamiento, implica que el tratamiento de mantenimiento puede ser necesario en una alta proporción de pacientes ³⁶³.

A la hora de sacar posibles conclusiones, deberíamos tener en cuenta una serie de limitaciones que tienen estos estudios, que obligan a tomar con cierta precaución las conclusiones derivadas de los mismos. Las principales son:

- En la mayoría, únicamente se evalúa el efecto de infliximab a corto plazo (pauta de inducción) ^{142, 150, 159, 365}, cuando se ha demostrado que, tras la suspensión del tratamiento, la recurrencia es prácticamente universal.

- En los que se evalúa su efecto a más largo plazo ^{120, 364}, las limitaciones son que se incluye un número pequeño de pacientes, que reciben como máximo 8 infusiones, de los cuales, un número no desdeñable de pacientes, teniendo en cuenta el tamaño muestral, suspenden el tratamiento por pérdida de eficacia o por reacciones adversas.
- En el estudio en el que se incluye un mayor número de pacientes ³⁶⁴, el método radiológico empleado es la ecografía perianal que es una técnica relativamente novedosa en el diagnóstico de fístulas perianales y que no ha demostrado ser mejor que la RM en la evaluación de la enfermedad perianal. Además, es el único estudio en el que se emplea específicamente esta técnica en la valoración de pacientes con EC perianal.
- Por otro lado, en el estudio en el que se emplea la RM ¹²⁰, las imágenes en secuencias T2 se obtuvieron sin la administración de contraste radiológico (gadolinio) a pesar de que, teóricamente, éste facilita la diferenciación entre la presencia de cicatrización de los trayectos fistulosos de la inflamación activa ^{143-146, 367} y, quizá, esta sea la razón por la cual persistan los trayectos fistulosos con actividad inflamatoria a pesar de la respuesta clínica completa.
- El escaso número de pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante. A pesar de que se evalúa su relación con la respuesta clínica en dos estudios ^{120, 364}, en tan sólo uno se evalúa su influencia sobre la respuesta radiológica obtenida ³⁶⁴.
- Todos los estudios comparan la evolución de los trayectos fistulosos entre respondedores y no respondedores. Según los resultados, la tasa de cierre y de ausencia de inflamación a nivel de los mismos es mejor en los pacientes respondedores ^{120, 142, 150, 364-366} no obstante tan sólo en tres de ellos se evalúa la curación de las fístulas en los

pacientes respondedores tras el tratamiento de mantenimiento (media: 6 infusiones, rango: 3-10) ^{120, 364, 366,}

Por lo tanto, parece evidente que sería necesaria la realización de más estudios en los que se evalúe la eficacia del tratamiento con infliximab durante más de un año en el cierre completo de los trayectos fistulosos, en un grupo homogéneo de pacientes, en el mejor escenario terapéutico posible, es decir, en tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en tratamiento concomitante con inmunosupresores, que tengan beneficio clínico (respuesta completa o parcial) en el momento de la evaluación radiológica y en los que se emplee una técnica de imagen que haya demostrado elevada sensibilidad y especificidad, tanto en la caracterización anatómica, como de la inflamación a nivel de los trayectos fistulosos perianales y que, a su vez, tenga una elevada capacidad pronóstica de la evolución de los mismos ^{139, 146, 147, 368, 369,} es decir, la RM con obtención de imágenes en T2 y tras la administración de gadolinio.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo

En la enfermedad de Crohn fistulizante, infliximab, en pauta de mantenimiento durante más de un año, no sólo proporciona beneficio clínico, sino que también favorece la curación de la mucosa. Por lo tanto, se prevee demostrar mediante resonancia magnética la curación de los trayectos fistulosos en los pacientes tratados con infliximab a largo plazo.

2. Objetivos del estudio

1.1. Objetivos primarios

- Valoración de la correlación clínico-radiológica en pacientes con EC fistulizante perianal con respuesta clínica tras el tratamiento con infliximab de mantenimiento durante más de un año.
- Evaluar la correlación de la respuesta clínica con los parámetros de inflamación utilizando la escala radiológica propuesta por Van Assche versus el empleo de gadolinio.
- Identificar posibles diferencias en los hallazgos radiológicos entre los pacientes con respuesta parcial frente a los pacientes con respuesta completa tras el tratamiento con infliximab durante más de un año.

2.2. Objetivos secundarios

- Valorar si existen distintas tasas de respuesta clínica y radiológica en función de las características basales de los pacientes.
- Determinar si existen diferencias en los hallazgos radiológicos antes y después del tratamiento.
- Evaluar la concordancia interobservador en la valoración de los parámetros radiológicos.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, de cohorte, longitudinal de seis años de duración con recogida de datos de forma retrospectiva y prospectiva de pacientes diagnosticados de EC con patrón fistulizante en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

2. PACIENTES

Se consideraron todos aquellos pacientes:

- Diagnosticados de EC de cualquier localización, mediante los métodos diagnósticos habituales (clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos),
- con patrón fistulizante activo perianal o rectovaginal,
- que iniciaron tratamiento con infliximab por refractariedad a tratamientos convencionales y
- que tuvieron respuesta o remisión clínica al tratamiento de mantenimiento durante al menos un año en el momento de la realización del estudio.

2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- EC fistulizante perineal refractaria al tratamiento convencional. Se definió como refractariedad al tratamiento antibiótico a la ausencia de respuesta tras la utilización de metronidazol a dosis de 750-1500 mg/día durante 4 meses, sólo o en asociación con ciprofloxacino a dosis de 500 mg/12 horas, durante el mismo periodo de tiempo. Por refractariedad al tratamiento con tiopurinas se entendió a la ausencia de respuesta a pesar de emplear dosis de azatioprina de 2,5 mg/Kg/día o de 6-mercaptopurina de 1,5 mg/Kg/día durante 6 meses. Se consideró como refractariedad al tratamiento con metotrexato si, tras su administración a dosis de 25 mg/semanales durante cuatro meses, no se obtuvo respuesta clínica. Se definió como refractariedad al tratamiento con tacrolimus a la ausencia de respuesta clínica tras su administración a dosis de 0,2 mg/kg/día durante cuatro meses.
- Tratamiento con infliximab en pauta de inducción (5mg/Kg iv a las 0, 2 y 6 semanas) y, posteriormente, en pauta de mantenimiento a dosis de 5mg/Kg iv, o de 10mg/Kg iv si existió pérdida de respuesta, cada 8 semanas.
- Consentimiento informado por escrito para la realización de RM.
- En todos los pacientes, previamente al inicio del tratamiento con infliximab, se descartó la presencia de TB activa. Como tal, se descartó la existencia de un cuadro compatible como tos persistente, febrícula, astenia o pérdida de peso, asociada con alteraciones radiológicas concordantes como nódulos pulmonares, calcificaciones apicales, pinzamiento de senos costofrénicos, junto con la positividad del test de la intradermorreacción a la tuberculina (Mantoux y *Booster*). En todos aquellos con TB inactiva ("latente"), es decir, que tuvieran positividad del test de la intradermorreacción a la tuberculina con o sin

alteraciones radiológicas y sin evidencia de infección aguda, se inició profilaxis con isoniazida 300 mg/día un mes antes del inicio del tratamiento con infliximab y se mantuvo durante 8 meses más.

2.2. Criterios de exclusión

- EC luminal, bien corticodependiente, bien corticorrefractaria, como indicación de tratamiento con infliximab.
- Tratamiento con infliximab durante menos de un año en el momento del inicio del estudio.
- Interrupción del tratamiento con infliximab 3 meses antes de la realización de la RM.
- Fístulas enterocutáneas refractarias al tratamiento con antibióticos y tiopurinas.
- Datos de infección activa, incluyendo los abscesos perianales, antes de iniciar tratamiento con infliximab hasta al menos dos semanas de tratamiento antibiótico.

2.3. Recogida de datos

Los datos que se recogieron fueron los siguientes:

- **Demográficos:** sexo, edad, hábito tabáquico (los pacientes fueron clasificados como fumadores si fumaban un mínimo de 5 cigarrillos al día, como no fumadores los que nunca fumaron y como exfumadores si dejaron de fumar 6 meses antes de la primera infusión).

- **Referentes a la enfermedad intestinal:** edad al diagnóstico, duración de la enfermedad, localización de la enfermedad intestinal, patrón evolutivo y manifestaciones extraintestinales. Se consideraron las cirugías intestinales previas.
- **Características de la enfermedad fistulosa:** número de fistulas, actividad clínica (se definió como fistula perianal activa a aquella que drenaba a través de un orificio externo perianal; se consideró como fistula rectovaginal activa cuando ésta drenaba a través de un orificio externo a nivel de los labios mayores o menores de la vulva o bien, si este orificio no era evidente, si existían síntomas tales como dispareunia, vaginitis de repetición, neumatúria o fecalúria) y localización (perianales, rectovaginales o enterocutáneas). Se consideraron las cirugías previas a nivel de las fistulas.
- **Datos referentes al tratamiento:** tratamiento concomitante (considerando como tal al que recibían los pacientes al iniciar tratamiento con infliximab) y tratamientos previos.

2.4. Clasificación de las fistulas

La clasificación de las fistulas se realizó de acuerdo con la propuesta por la Asociación Americana de Gastroenterología¹⁰⁰:

- **Fistulas simples:** superficiales, interesfinterianas bajas o transesfinterianas bajas. Tienen un único orificio externo y no asocian dolor o fluctuación sugestivos de absceso perianal.
- **Fistulas complejas:** interesfinterianas y transesfinterianas altas, extraesfinterianas o supraesfinterianas. Pueden tener múltiples orificios externos, asociar dolor o fluctuación sugestivas de absceso perianal, la presencia de fistula rectovaginal, estenosis anorrectal e inflamación de la mucosa rectal.

2.5. Definición de respuesta clínica

La valoración de respuesta clínica se realizó por un especialista en aparato digestivo del Hospital Puerta de Hierro.

- Se consideró como **respuesta completa** el cese del drenaje de todas las fístulas activas con respecto a la valoración basal y mantenido durante al menos 4 semanas ^{115, 302}.
- Se consideró como **respuesta parcial** la reducción de al menos el 50% del número o del drenaje de las fístulas 4 semanas consecutivas después de la última infusión ^{115, 302}.
- Se consideró como **ausencia de respuesta** cuando no hubo ningún cambio en las fístulas con los tratamientos y fue preciso un cambio en el tratamiento o intervención quirúrgica de las fístulas ^{115, 302} (Tabla 14).

Tabla 14. Evaluación del drenaje a nivel de las fístulas

Objetivo	Definición
Respuesta clínica o mejoría	Disminución del número de las fístulas activas en >50% con respecto al momento basal durante al menos dos visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Respuesta completa o cierre de la fístula	Cierre de todas las fístulas que en el momento basal drenaban durante al menos dos visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Ausencia de respuesta	Disminución del número de las fístulas activas en <50% con respecto al momento basal

- En la evaluación de respuesta clínica, también se empleó el PDAI ¹¹⁹ (Tabla 15). Se calculó el total sumando todas las subpuntuaciones y se definió respuesta completa si la puntuación total era de cero, respuesta parcial si había una disminución de más de un 50% respecto a la puntuación basal y ausencia de respuesta si no había modificación de la puntuación.

Tabla 15. Índice de Actividad Perianal

Categorías afectadas por las fístulas	Puntuación
<u>Drenaje</u>	
▪ Ausente	0
▪ Mínimo mucoso	1
▪ Moderado moco o pus	2
▪ Importante	3
▪ Incontinencia fecal	4
<u>Dolor/restricción de actividades</u>	
▪ No restricción de actividades	0
▪ Escaso disconfort, no restricción	1
▪ Moderado disconfort, algunas limitaciones	2
▪ Marcado disconfort y restricción	3
<u>Grado de induración</u>	
▪ No induración	0
▪ Mínima	1
▪ Moderada	2
▪ Marcada	3
▪ Fluctuación/absceso	4
<u>Restricción de la actividad sexual</u>	
▪ No	0
▪ Leve	1
▪ Limitación moderada	2
▪ Limitación marcada	3
▪ Limitación total	4
<u>Tipo de enfermedad perianal</u>	
▪ Ausente/colgajos cutáneos	0
▪ Fisura anal o desgarró mucoso	1
▪ < 3 fístulas perianales	2
▪ ≥ 3 fístulas perianales	3
▪ Ulceración del esfínter anal	4

2.6. Intervención

Tal y como se indica en la ficha técnica de infliximab, la administración se realizó de la siguiente forma:

Se calculaba la dosis y el número de viales de infliximab en función del peso. Partiendo del hecho que cada vial contiene 100 mg de infliximab, se calculaba el volumen total de solución reconstituida necesaria.

En condiciones asépticas, se reconstituía cada vial de infliximab con 10 ml de agua para preparaciones inyectables. Se retiraba el tapón expulsor del vial limpiando la parte superior con una torunda de algodón empapada con alcohol al 70% y se insertaba la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma dirigiendo el agua hacia la pared de vidrio del vial. No se utilizaba los viales si no había vacío en el interior. Se removía con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Se evitaba la agitación prolongada o vigorosa. Se dejaba reposar la solución reconstituida durante 5 minutos.

El volumen total de dosis de solución reconstituida de infliximab, se diluía hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Esto se realizó de dos modos, bien extrayendo del frasco de vidrio, bien de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de infliximab reconstituido. Se añadía lentamente el volumen total de solución reconstituida al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y se mezclaba suavemente.

Se administraba la solución por vía intravenosa durante un periodo de tiempo no inferior a dos horas (a no más de 2 ml/min). Se empleaba un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril. Al no incluir conservantes, la administración de la solución para la perfusión intravenosa se comenzaba lo antes posible dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizaban bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión se utilizaba

dentro de las 24 horas tras la conservación entre 2°C y 8°C. No se conservaron las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa para su reutilización.

Puesto que no se han realizado estudios de compatibilidad fisicoquímica para evaluar la administración conjunta de infliximab con otros agentes, no se perfundió de forma concomitante con otros agentes en la misma vía intravenosa.

2.7. Seguimiento clínico y analítico

Los pacientes fueron evaluados tras cada infusión de infliximab. En las visitas se realizaba una anamnesis con recogida de la respuesta farmacológica y los efectos adversos. Se les realizaba una exploración física que incluía la evaluación de la evolución de las fístulas así como una determinación analítica que incluía recuento hematológico, bioquímica con perfil hepático y renal, análisis de coagulación y reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular y orosomucoide.

La determinación del PDAI se realizó de forma basal y a las 8 semanas de la última infusión.

2.8. Definición y monitorización de los efectos adversos

Se vigilaron las complicaciones o efectos adversos derivados del tratamiento, definidos como cualquier acontecimiento relacionado con la administración de infliximab y que desaparecía tras la retirada del mismo. Para ello, los pacientes eran evaluados clínica y analíticamente antes de cada infusión de infliximab.

- Se consideró **efecto adverso grave** si producía la muerte o fue necesario un ingreso hospitalario o prolongación de ingreso previo, así como aquellas situaciones que conllevasen un riesgo vital inmediato.
- Se consideró **infección grave** aquella que cumplía las características previas, así como las infecciones oportunistas.
- Toda reacción adversa que ocurrió durante las primeras 24 horas de la primera o posteriores infusiones de infliximab, se consideró como **reacción infusional aguda**. Se consideró como **reacción infusional retardada** a aquella que se producía entre las 48 horas y los 14 días después de su administración ^{211, 321, 343}.
- El diagnóstico de **lupus inducido por infliximab** se basó en la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: mialgias y dolor e inflamación articular, síntomas pseudogripales y fiebre asociados con la presencia de ANA y anti-DNA de doble cadena ³⁰².

2.9. Mediciones

Índices de actividad considerados

- **Clínicos:**
 1. Evaluación del drenaje a nivel de las fístulas (Tabla 14).
 2. PDAI (Tabla 15).
- **Radiológicos:**
 3. Escala de evaluación de la severidad de la enfermedad fistulosa perianal mediante RM propuesta por Van Assche ¹²⁰ (Tabla 16) y grado de captación de gadolinio.

Tabla 16. Escala de severidad de la EC perianal basada en la RM

Parámetros	Puntuación	Parámetros	Puntuación
<u>Número de tractos fistulosos</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ninguno ▪ Sencillo, no ramificado ▪ Sencillo, ramificado ▪ Múltiple 	0 1 2 3	<u>Hiperintensidad en T2</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Leve ▪ Pronunciada 	0 4 8
<u>Localización</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Extra o interesfinteriana ▪ Transesfinteriana ▪ Supraesfinteriana 	1 2 3	<u>Colecciones (cavidades >3mm)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausente ▪ Presente 	0 4
<u>Extensión</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infraelevatoria ▪ Supraelevatoria 	1 2	<u>Implicación de la pared rectal</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal ▪ Engrosada 	0 2

Momentos de evaluación

- Antes de iniciar el tratamiento y a las 4-8 semanas tras la administración de cada infusión de infliximab: criterios clínicos.
- Tras al menos un año de tratamiento de mantenimiento con infliximab: criterios clínicos y radiológicos.

Variable de resultado principal

- Porcentaje de pacientes que tienen una puntuación de cero en la escala radiológica de severidad o que no presentan captación de gadolinio lo que indicaría cambios postratamiento a nivel de los trayectos fistulosos.

Variables secundarias

- Correlación de la escala propuesta por Van Assche con la captación de gadolinio.
- Correlación de la escala de propuesta por Van Assche según la respuesta clínica.
- Correlación de la escala propuesta por Van Assche antes y después del tratamiento.
- Correlación de la captación de la captación de gadolinio antes y después del tratamiento.
- Concordancia radiológica interobservador.

3. OTRAS VARIABLES

Las determinaciones analíticas rutinarias que se realizaron fueron hemograma, coagulación, bioquímica con perfil hepático, renal y reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular y orosomucoide.

En el análisis de hemograma, se empleó el recuento mediante el principio COULTER, análisis volumétrico y la fórmula mediante citometría de flujo, análisis de VCS. Analizador STK-S 2B y GEN´S de IZASA.

Las determinaciones de coagulación se realizaron utilizando los analizadores automáticos STA y reactivos de la casa comercial Roche.

Para las determinaciones bioquímicas se empleó un autoanalizador según el modelo Roche/Hitachi Modular Systems, Mod. P800, ISE 900.

4. PRUEBAS RADIOLÓGICAS

Los estudios se realizaron con un sistema de 1.5 Tesla (Magnetom Avanto-Siemens), utilizando una bobina multicanal (*body array*) de 6 elementos. Los planos se programaron siguiendo la orientación del canal anal. Se realizaron con un protocolo estandarizado (Tabla 17) utilizando secuencias HASTE (*half fourier acquisition single-shot turbo SE*), en los tres ejes, secuencias TSE (*turbo SE*) T2, axial y coronal, secuencia STIR (*short Tau inversion recovery*) en plano axial y secuencia VIBE (*volumetric interpolated breath-hold examination*). Además, siempre y cuando no existiera historia de alergia, la técnica se realizó antes y después de la administración de contraste (ácido gadotérico 0,2 mmol/kg).

Tabla 17. Protocolo de realización de la RM pélvica

SECUENCIA	Loc 3 planos	Cor,sag, ax HASTE	cor T2 TSE	ax T2 FSE	ax STIR	ax T1 fat sat (VIBE) + Gd
TE	5	85	101	97	28	2.59
TR	200	1000	4000	4240	4720	5.35
Field of view	40	40	40	40	40	30
# slices	9	20/3	20	20	20	64
Slice thickness	7.0	6	4.0	4.0	4.0	2.5
Distance factor	1	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
Matrix	256 x 128	195 x 256	384x384	324x512	324x512	256 x 256
iPAT	x	GRAPPA 2	GRAPPA 2	GRAPPA 2	GRAPPA 2	x
# medidas	1	1	3	3	1	1

Los pacientes no recibieron preparación intestinal y, en ellos, no se emplearon dispositivos endorrectales durante el procedimiento.

Los criterios diagnósticos para las fístulas y colecciones, se basaron en la forma y la intensidad de señal descritas en la literatura ^{367, 370}. Las fístulas activas, se definieron como estructuras tubulares hiperintensas rodeadas por un anillo hipointenso en secuencias T2 o que presentaban realce tras la administración de gadolinio. Las inactivas, se definieron como aquellas estructuras tubulares hipointensas en T2 y sin realce tras la administración de gadolinio. Como colecciones, se definieron aquellas cavidades hiperintensas en T2 rodeadas por un anillo hipointenso o con realce tras la administración de gadolinio.

Para la evaluación de la actividad de las fístulas, se aplicó la escala radiológica en la RM en la que se contemplan parámetros anatómicos y de inflamación activa así como la intensidad de realce tras la administración de contraste intravenoso.

Los criterios anatómicos se basaron en la clasificación anatómica de las fístulas perianales del hospital St. Mark's ¹⁵⁸. Se evaluó el número y la ramificación de los tractos fistulosos, su localización en función de la relación con los esfínteres anales de acuerdo con la clasificación de Parks y colaboradores (interesfinterianos, transesfinterianos, supraesfinterianos y extraesfinterianos) ⁹⁵ y su extensión supra o infraelevatoria. El mayor peso en la escala radiológica, al demostrar que son los parámetros más importantes de actividad local, lo tienen la presencia de hiperintensidad en T2 a nivel del tracto fistuloso así como la presencia de colecciones ^{140, 144, 148}.

La evaluación de los hallazgos radiológicos se realizó por dos radiólogos expertos en RM abdominal quienes interpretaron las imágenes de forma independiente y sin que conocieran la respuesta clínica al tratamiento de los pacientes.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las características basales de los pacientes se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión como porcentajes con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%), medias con desviación estándar (DE) y medianas.
- Para valorar qué factores se asocian a la eficacia radiológica del infliximab se emplearon dos tipos de análisis:

Análisis no ajustado

1. Para **variables cualitativas**: Test de ji cuadrado y test de Fisher.
2. Para **variables cuantitativas**: Test de la t de Student o prueba de la U de Mann-Whitney si no se dan las condiciones de aplicación de la t de Student.

Análisis ajustado

1. Análisis de regresión logística múltiple del éxito o fracaso del tratamiento, en donde se incluirán las variables que se asocien al éxito o fracaso en el análisis no ajustado y aquellas variables que ejerzan confusión, definida como un cambio en los coeficientes de al menos un 15%.

En el análisis de la escala de severidad radiológica:

Para la valoración de la concordancia interobservador se empleó:

1. Para **medidas cuantitativas** (escala de severidad propuesta por Van Assche):

- Correlación interclase ³⁷¹.
- Comparación de medias.
- Gráfico de Bland y Altman ³⁷².

2. Para **medidas cualitativas**:

- Índice de Kappa (κ).

Se asumió que existía una baja concordancia interobservador si los valores de κ eran menores de 0,4, moderada entre 0,4 y 0,75 y, una alta concordancia si los valores eran mayores de 0,75.

Para determinar la mejoría de los hallazgos radiológicos, en aquellos pacientes que tenían una valoración por resonancia inicial, se empleó la t de Student para datos apareados.

- Las pruebas estadísticas serán de dos colas y el nivel de significación estadística se establece en una probabilidad inferior a 0,05.

V. RESULTADOS

Se realizó una revisión de todos aquellos pacientes con EI que habían recibido tratamiento con infliximab, desde el año 2000 hasta el cuarto trimestre de 2006, en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid. Se identificaron un total de 95 pacientes de los cuales se excluyeron 8 por haber recibido el tratamiento en el contexto de una colitis ulcerosa. De los 87 pacientes con EC que habían recibido tratamiento con infliximab, se excluyeron 14 por enfermedad luminal corticorrefractaria o corticodependiente como motivo de prescripción terapéutica. Se excluyeron igualmente 4 pacientes a los que les pautó tratamiento por manifestaciones extraintestinales limitantes, en concreto, por afectación articular. En total, 69 pacientes con EC recibieron tratamiento por enfermedad fistulosa (fístulas perianales: 43 pacientes; fístulas rectovaginales: 12 pacientes; fístulas enterocutáneas: 14). Trece de estos pacientes, además de tener fístulas en el seno de la EC como indicación del tratamiento, también tenían corticodependencia, siendo posible la retirada de los esteroides en todos ellos en una media de 3 meses (rango: 2-4 meses). No se consideraron 34 de ellos por haber recibido tratamiento durante menos de un año en el momento de desarrollo del estudio (Tabla 18).

Tabla 18. Pacientes con EC fistulosa con menos de un año de tratamiento

Motivo	Nº de pacientes
1. Ineficacia del tratamiento de inducción	14
2. Voluntad del paciente aunque el tratamiento de inducción fue eficaz	2
3. Toxicidad	7
▪ Reacciones infusionales graves	5
▪ Reacciones infusionales leves o moderadas	2
4. Pérdida de eficacia	2
5. Inicio del tratamiento durante el año 2006	7
6. Pérdida del seguimiento	2
Total	34

Por lo tanto, 35 pacientes con EC recibían tratamiento con infliximab por enfermedad fistulizante activa, refractaria a tratamientos convencionales como antibióticos y tiopurinas, tal y como se comentó previamente, en el momento de evaluación.

A los pacientes seleccionados, se les propuso la realización de una RM para valorar la actividad radiológica de los trayectos fistulosos. Ésta no se realizó en 11 de ellos por los siguientes motivos: por la presencia de fistulas enterocutáneas refractarias al tratamiento convencional como motivo de prescripción terapéutica (6 pacientes), por haber suspendido el tratamiento y no tener una RM en los tres meses siguientes (3 pacientes), por o por rechazar la realización de la prueba radiológica (2 pacientes).

Por todo ello, de los 95 pacientes que habían recibido tratamiento con infliximab en nuestro centro en el periodo indicado, 24 fueron susceptibles de participar en el estudio. Una visión esquemática de la inclusión se detalla en la siguiente figura (Figura 8).

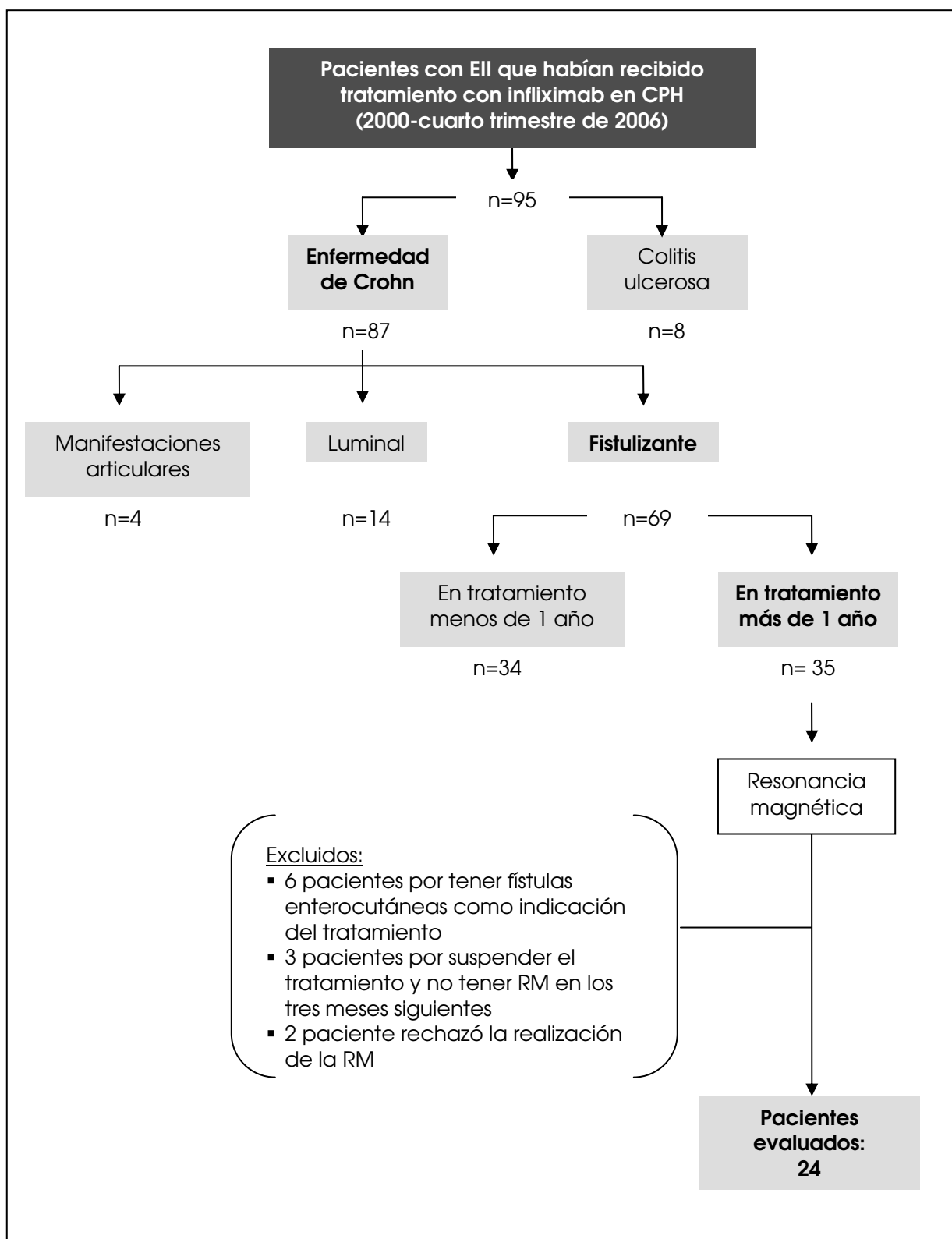


Figura 8. Esquema del estudio

1. CARACTERÍSTICAS BASALES

1.1. Características demográficas

En este estudio, la proporción de hombres y mujeres incluidos fue idéntica. La edad media fue de 39,4 (DE: 10,2 años; rango: 27-66 años), superior en 8 años en el caso de los hombres (43,3 vs 35,4 años). Los años de evolución de la enfermedad hasta el desarrollo de enfermedad perianal fueron 11,8 (DE: 7; rango 2-28 años) (Tabla 19).

Ocho de los 24 pacientes incluidos (33%) presentaron manifestaciones extraintestinales, siendo las más frecuentes las manifestaciones articulares (Tabla 14)

Diez pacientes (41%) fueron fumadores en el momento del diagnóstico, hábito que mantuvo el 25% de ellos durante el tratamiento (Tabla 19).

1.2. Características de la enfermedad intestinal

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de EC entre los 17 y los 40 años (A2), tenían afectación colónica (L2) o ileocolónica (L3) y un patrón clínico inflamatorio (B1). La afectación perineal, por definición del estudio, fue del 100%.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (54%) precisaron cirugías intestinales a lo largo de la evolución de su enfermedad por complicaciones lumbinales, estenosis, fístulas y, en un paciente, por displasia severa diagnosticada en una colonoscopia de cribaje de cáncer colorrectal.

Tabla 19. Características demográficas y de la enfermedad intestinal

Edad media en años \pm DE*	39,4 \pm 10,2
Sexo (%)	
Hombres	12 (50)
Mujeres	12 (50)
Duración media de la enfermedad (años) \pm DE	11,8 \pm 7
Hábito tabáquico (%)	
No fumadores	14 (58)
Fumadores	6 (25)
Exfumadores	4 (16)
Manifestaciones extraintestinales (%)	8 (33)
Articulares:	8 (100)
▪ Artropatía axial	5 (63)
▪ Artropatía periférica	4 (50)
Dermatológicas:	1 (13)
▪ Pioderma gangrenoso	1 (13)
▪ Eritema nodoso	0 (0)
Oftalmológicas:	1 (13)
▪ Uveítis	1 (13)
▪ Epiesclerítis	0 (0)
Edad al diagnóstico (años)	
A1: \leq16	0 (0)
A2: 17-40	21 (87)
A3: $>$40	3 (13)
Localización de la enfermedad (%)	
L1: Íleon terminal	3 (13)
L2: Colon	11 (46)
L3: Ileocólica	10 (41)
L4: Tracto digestivo alto	0 (0)
Patrón (%)	
B1: Inflamatorio	13 (54)
B2: Estenosante	6 (25)
B3: Fistulizante	5 (21)
P: perianal	24 (100)

*DE: desviación estándar

1.3. Características de la enfermedad fistulosa

En la exploración física, antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se pusieron de manifiesto 35 orificios fistulosos perineales activos en los 24 pacientes evaluados y, en el 50% de los casos, se identificó más de un orificio fistuloso externo perianal. En una paciente, en la que existía sospecha clínica de fístula rectovaginal, no se logró identificar el orificio fistuloso externo.

La puntuación media del PDAI antes de iniciar el tratamiento fue de 11 (DE: 2,4; mediana: 11; rango 8-16).

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab se realizaron un total de 41 intervenciones quirúrgicas en 20 pacientes (tiempo medio hasta el tratamiento: 5,7 meses; mediana: 5,5; DE: 16,2; rango: 3-50). En 11 de estos pacientes (58%), la RM sirvió de guía a los cirujanos para realizar una EBA. A estos pacientes se les realizó un total de 26 maniobras quirúrgicas (64% de todas las intervenciones perianales): fistulotomía en 7 casos (64%), fistulectomía en 3 (27%), colocación de setones no cortantes en 7 (64%), drenaje de abscesos en 8 (73%) y, en una paciente con fístula recto-vaginal, colgajo de avance mucoso (9%). El tiempo medio desde la realización de la RM hasta la EBA fue de 4 meses (DE: 22; mediana: 2; rango: 2-60 meses). En cuatro de los 24 pacientes incluidos (17%), se observó eritema, dolor y fluctuación de la piel a nivel perineal por lo que, ante la sospecha de absceso, fueron sometidos a drenaje quirúrgico guiado por RM y tratamiento antibiótico con ciprofloxacino y metronidazol previamente a iniciar el tratamiento con infliximab.

En 8 pacientes (42%), tras la recurrencia de la actividad perianal a pesar del tratamiento combinado médico y quirúrgico, se les realizó una RM después de la EBA. En estos pacientes, se realizaron un total de 14 maniobras quirúrgicas (34% de las intervenciones perianales): fistulotomía en 5 casos (33%), fistulectomía en 2 (13%), colocación de setones no cortantes en un paciente (7%) y drenaje de abscesos en 6 (40%). El tiempo medio desde la realización de la EBA hasta la realización de la RM fue de 15 meses (DE: 31,3; mediana: 15; rango: 2-78).

En un paciente, no se realizó RM antes de iniciar el tratamiento. Fue sometido a la realización de una fistulotomía 9 meses antes de iniciar la pauta de inducción con infliximab.

Tabla 20. Intervenciones sobre la enfermedad fistulosa perianal

Tipo	n (%)
Fistulotomía	13 (54)
Fistulectomía	5 (21)
Flap mucoso	1 (4)
Drenaje de abscesos	14 (58)
Seton	8 (33)
Total	
▪ Intervenciones	41
▪ Pacientes intervenidos	20 (83)

1.4. Tratamiento concomitante

Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante. Cuatro pacientes, recibían tratamiento con aminosalicilatos (3 con afectación del íleon terminal y 1 con afectación ileocolónica) desde hace años como tratamiento de mantenimiento antes de desarrollar enfermedad perianal. Dos pacientes recibían corticoides a dosis de 20 mg/día por haber desarrollado corticodependencia. Estos pacientes iniciaron, por este motivo y por haber desarrollado enfermedad perianal, tratamiento con 6-mercaptopurina a dosis de 1,5 mg/kg al día durante 6 meses sin que presentaran respuesta por lo que iniciaron tratamiento con infliximab, siendo posible su retirada a los dos o tres meses respectivamente de haber iniciado tratamiento con el mismo.

Todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor. Veintiún pacientes recibían tratamiento con tiopurinas, dos metotrexato y uno tacrolimus (Tabla 21).

Tabla 21. Tratamiento concomitante

Tipo de fármaco	n (%)
5-ASA	4 (17)
Corticoides	2 (8)
Tiopurinas	21 (88)
Metotrexato	2 (8)
Tacrolimus	1 (4)
Total	24 (100)

1.5. Características de la Resonancia pretratamiento

El tiempo medio desde la realización de la RM hasta el inicio del tratamiento fue de 3,2 meses (DE: 10,5; mediana: 3; rango 1-48).

La puntuación media de la escala radiológica de severidad propuesta por Van Assche antes del inicio del tratamiento con infliximab fue de 16,4 (DE: 5,6; mediana: 18,5; rango 5-22). La concordancia interobservador fue buena (correlación interclase: 0,73; IC 95%: 0-1,45), observándose que uno de los radiólogos, el radiólogo A, dio una puntuación más elevada que el otro (radiólogo B)(Gráfico 1).

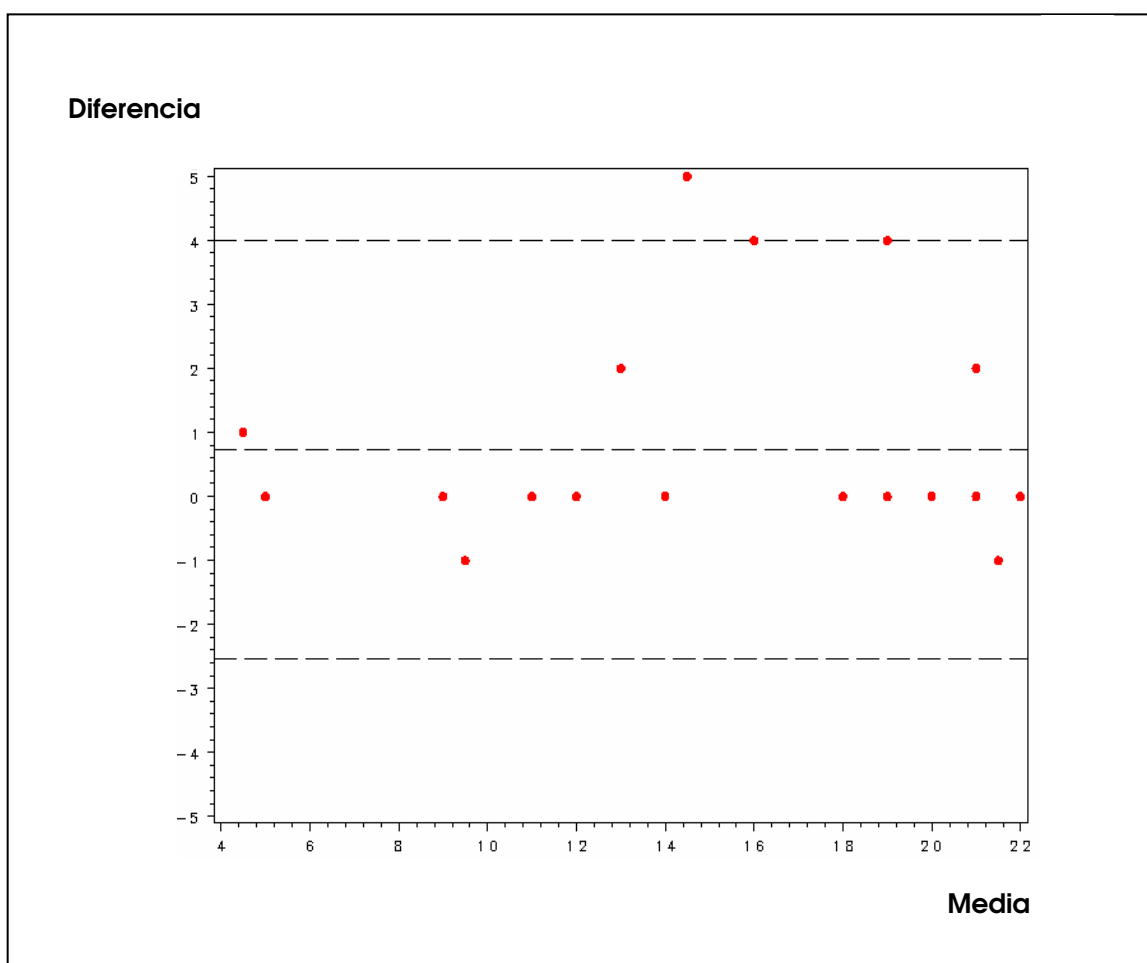


Gráfico 1. Gráfico de Bland Altman que muestra la concordancia entre dos observadores en la puntuación total basal de la escala de Van Assche

Hubo una buena concordancia interobservador en la valoración de los parámetros anatómicos de los trayectos fistulosos, tanto en el número ($\kappa=0,93$; IC 95%: 0,8-1), en la localización ($\kappa=0,75$; IC 95%: 0,48-1) como en la extensión ($\kappa=0,81$; IC 95%: 0,58-1).

Se identificaron un total de 39 trayectos fistulosos en la RM basal (media: 1,7; DE: 0,68; mediana: 2; rango: 0-3). A uno de los pacientes incluidos, que no disponía de RM previa a iniciar el tratamiento, se le realizó una rectoscopia un mes antes del inicio del tratamiento en la que se observó inflamación de la pared rectal sin que se lograra identificar ningún orificio fistuloso interno, aunque sí se logró identificar un orificio fistuloso externo activo mediante la exploración perianal. Hubo discordancia en los dos casos de pacientes con fístulas rectovaginales incluidos. En una de las pacientes (paciente 8) en la que se objetivó un orificio fistuloso a nivel del tabique rectovaginal posterior en la exploración ginecológica, no se identificó trayecto fistuloso definido en la RM y tampoco en la rectoscopia previa, en la que únicamente se observó inflamación rectal. Por el contrario, en otra paciente (paciente 13), en la que no se logró identificar el orificio fistuloso a nivel vaginal a pesar de la sospecha clínica de su existencia, se observó un trayecto fistuloso ramificado infraelevatorio en la RM. A esta paciente no se le realizó una evaluación endoscópica antes de iniciar tratamiento con infliximab.

En tan sólo 2 de los 23 pacientes que disponían de RM basal (9% de los pacientes en los que se identificaron trayectos fistulosos) no se observaron ramificaciones de los trayectos primarios, mientras que fueron ramificados en los otros 20 (91%). Hubo una relación variable con los esfínteres anales interno y externo, pero en aproximadamente la mitad de los casos (45%) los trayectos fistulosos atravesaron ambos esfínteres. En 13 de los pacientes (59%) hubo afectación supraelevatoria (Tabla 22).

Tabla 22. Características anatómicas de los trayectos fistulosos en la RM pretratamiento

Paciente	Nº de trayectos	Complejidad	Localización	Extensión
1	2	Ramificada	Interesfinteriana	Infraelevatoria
2	1	Ramificada	Extraesfinteriana	Supraelevatoria
3	3	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
4	1	Simple	Extraesfinteriana	Infraelevatoria
5	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
6	2	Ramificada	Interesfinteriana	Infraelevatoria
7	1	Ramificada	Supraesfinteriana	Infraelevatoria
8	NO*	NO	NO	NO
9	3	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
10	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
11	1	Ramificada	Supraesfinteriana	Infraelevatoria
12	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
13	1	Ramificada	Interesfinteriana	Infraelevatoria
14	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
15	1	Ramificada	Extraesfinteriana	Infraelevatoria
16	2	Ramificada	Supraesfinteriana	Supraelevatoria
17	3	Ramificada	Supraesfinteriana	Supraelevatoria
17	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
19	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
20	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
21	2	Ramificada	Transesfinteriana	Supraelevatoria
22	1	Simple	Interesfinteriana	Infraelevatoria
23	NR†	NR	NR	NR
24	1	Ramificada	Supraesfinteriana	Infraelevatoria

*NO: No objetivada

†NR: No realizada

Se realizó una endoscopia previa a iniciar el tratamiento con infliximab en 12 de los 24 pacientes (50%) incluidos. En 10 de ellos (83%) se observó inflamación de la pared rectal y, en tan sólo 4 (33%) se consiguió identificar el orificio fistuloso interno (múltiples en 3 pacientes, un único orificio fistuloso interno en 1 paciente). El tiempo medio desde la realización de la rectoscopia hasta la realización de la RM fue 2,6 meses (DE: 15,4; mediana: 2; rango: 1-53 meses). La RM tuvo una sensibilidad del 86% (IC 95%: 42-99%) en la demostración de inflamación rectal, una especificidad del 25% (IC 95%: 0,6-

80%), un valor predictivo positivo (VPP) del 67% (IC 95%: 30-93%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 50% (IC 95%: 1,3-97%).

La concordancia interobservador para los parámetros de actividad fue excelente en la valoración de la presencia de hiperintensidad en T2 ($\kappa=0,79$; IC 95%: 0,55-1), colecciones ($\kappa=1$), implicación de la pared rectal ($\kappa=0,89$; IC 95%: 0,68-1) y realce tras la administración de gadolinio ($\kappa=1$).

Se observó hiperintensidad en las secuencias T2 en 20 pacientes (91%) lo cual era coherente con el drenaje activo a nivel perianal que presentaban todos ellos. A pesar de que en 13 pacientes (57%) se identificaron colecciones (cavidades >3mm) en la RM previa al tratamiento, en tan sólo 4 pacientes hubo clínica sugestiva de absceso perianal y por ello fueron sometidos a drenaje quirúrgico antes de iniciar tratamiento con infliximab. El tiempo medio desde el drenaje de abscesos e inicio del tratamiento fue de 2,7 meses (DE: 0,5; mediana: 3; rango: 2-3 meses).

La administración de gadolinio sólo se realizó en 7 de los 23 pacientes (30%). En todos ellos, se observó realce a nivel de los trayectos fistulosos (Tabla 23).

Tabla 23. Actividad inflamatoria a nivel de los trayectos fistulosos en la RM pretratamiento

Paciente	Hiperintensidad T2	colecciones	pared rectal	Realce tras gadolinio
1	Leve	Presente	Normal	Realce
2	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
3	Leve	Ausente	Engrosada	NR
4	Leve	Ausente	Engrosada	NR
5	Pronunciada	Ausente	Engrosada	NR
6	Pronunciada	Presente	Engrosada	Realce
7	Leve	Ausente	Engrosada	Realce
8	NO*	Ausente	Engrosada	NO
9	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
10	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
11	Ausente	Ausente	Normal	NR
12	Pronunciada	Presente	Normal	NR
13	Leve	Ausente	Normal	NR
14	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
15	Pronunciada	Ausente	Normal	NR
16	Pronunciada	Ausente	Engrosada	Realce
17	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
17	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
19	Pronunciada	Presente	Engrosada	Realce
20	Pronunciada	Presente	Engrosada	Realce
21	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
22	Pronunciada	Presente	Engrosada	NR
23	NR†	NR	NR	NR
24	Ausente	Ausente	Normal	Realce

*NO: No objetivada

†NR: No realizada

1.6. Tratamiento con infliximab

Tras una respuesta inicial al tratamiento de inducción con infliximab a dosis de 5mg/kg a las semanas 0, 2 y 6, todos los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento durante más de un año (media: 20 meses; DE: 5,8; mediana: 22; rango: 12-37), administrándose un total de 300 infusiones (media de 12 infusiones por paciente; DE: 3; mediana: 13; rango 8-21).

Nueve pacientes (37%) tuvieron efectos adversos relacionados con el tratamiento (3,6% de las infusiones). En la mayoría de los casos fueron leves y consistieron en reacciones infusionales agudas y retardadas, en 4 (17% de los pacientes) y 4 (17%) pacientes respectivamente. Todas ellas se resolvieron reduciendo la velocidad de infusión y administrando el tratamiento sintomático oportuno. Hubo un caso (4%), tras la segunda infusión de infliximab, de reacción adversa grave (neumonía) que obligó al ingreso hospitalario del paciente. La respuesta al tratamiento antibiótico fue adecuada pudiendo continuar con el tratamiento con infliximab sin desarrollar nuevos episodios de infección (Gráfico 2).

No hubo ningún caso de primoinfección ni de reactivación de TB. Dos de los pacientes (8%) precisaron profilaxis con isoniazida por presentar Mantoux positivo (>5 mm) y cicatrices pleurales apicales.

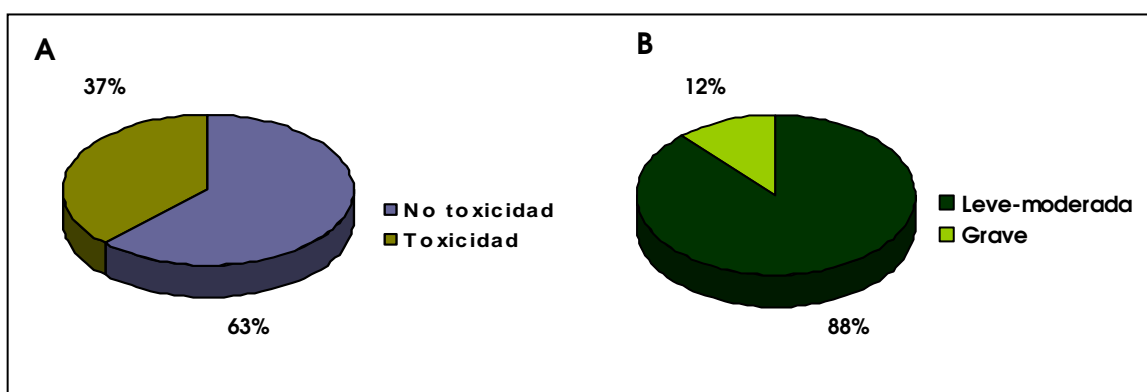


Gráfico 2. Toxicidad asociada al tratamiento

A. Porcentaje de toxicidad en el total de pacientes

B. Severidad de la toxicidad en los pacientes que la desarrollan

Valoración de la eficacia del tratamiento con infliximab a largo plazo en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal mediante resonancia magnética

2. EFICACIA DEL TRATAMIENTO

2.1. Eficacia clínica del tratamiento

Tras el tratamiento de inducción, el 50% de los 24 pacientes evaluados, tuvo respuesta completa y el 50% respuesta parcial. Cuatro pacientes (17%) que habían tenido respuesta parcial tuvieron pérdida de respuesta durante el tratamiento y la recuperaron tras el aumento de la dosis de infliximab a 10 mg/Kg. En el momento de evaluación, las tasas de respuesta completa y parcial fueron iguales (ambas del 50%).

Al realizar la valoración del PDAI en estos pacientes, se observó un descenso de la puntuación media respecto a la puntuación basal de 9,5 puntos (IC 95%: 8,3-10,6; $p>0,05$) (Gráfico 3).

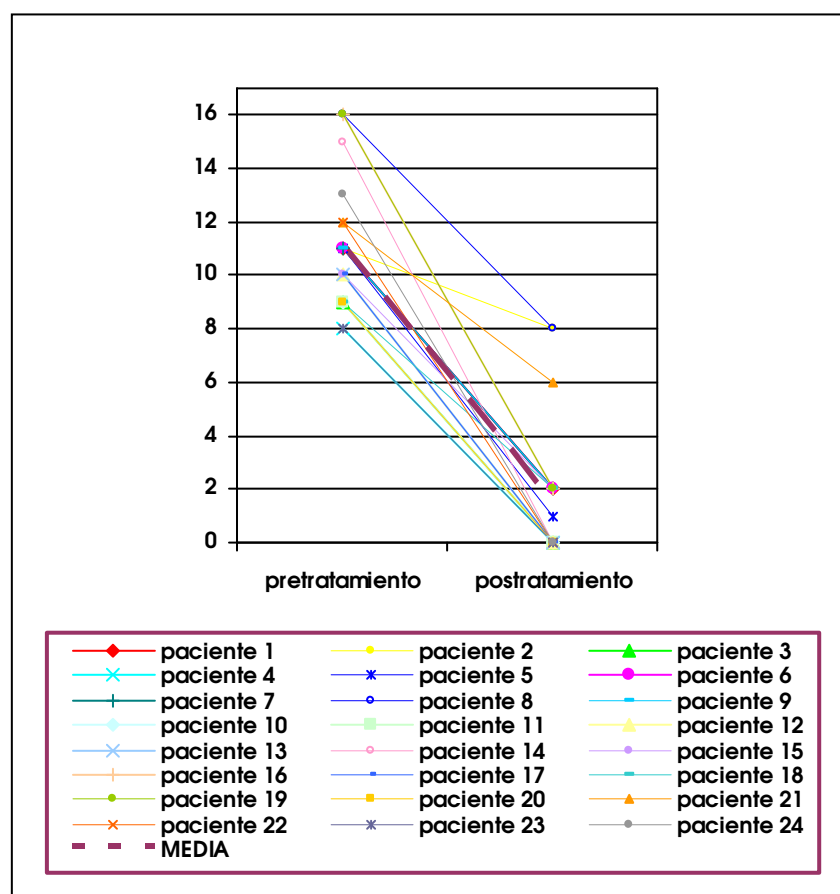


Gráfico 3. Cambio en el PDAI tras el tratamiento con infliximab

De todos los factores evaluados (sexo, años de evolución de la enfermedad, edad al diagnóstico, hábito tabáquico, localización de la enfermedad, patrón evolutivo, tipo de fístula, localización y extensión de los trayectos fistulosos, cirugías intestinales previas y cirugía de la EPA) como posibles modificadores de la respuesta clínica a infliximab, únicamente el tener una menor duración de la enfermedad ($p=0,04$) y el no haber sido sometido a cirugías intestinales previas ($p=0,01$) se asociaron de forma significativa con una mayor probabilidad de respuesta completa (Tabla 24).

Tabla 24. Influencia de las características demográficas, de la enfermedad intestinal y de la EPA sobre la respuesta clínica

Características basales	Respuesta completa	RR*	IC 95%†	Valor de p
Sexo				
▪ Hombre	7/12 (58%)	1,4	0,7-3,2	0,41
▪ Mujer	5/12 (42%)			
Años de evolución de la enfermedad				
▪ <10 años	8/12 (67%)	2,4	0,9-5,8	0,04
▪ >10 años	4/12 (33%)			
Edad al diagnóstico				
▪ <40 años	10/22(45%)	2,2	1,4-3,4	0,13
▪ >40 años	2/2(100%)			
Tabaco				
▪ Sí	4/6 (67%)	1,5	0,7-3,2	0,34
▪ No	8/18 (44%)			
Manifestaciones extraintestinales				
▪ Sí	3/8 (37%)	1,3	0,5-3,7	0,56
▪ No	8/16 (50%)			
Localización de la enfermedad				
▪ Colónica	10/21(48%)	1,4	0,6-3,5	0,53
▪ Ileal	2/3 (67%)			
Patrón evolutivo				
▪ Inflamatorio	7/13 (54%)	1,2	0,5-2,7	0,68
▪ No inflamatorio	5/11 (45%)			
Cirugía intestinal				
▪ Sí	3/12 (25%)	3	1,1-8,4	0,01
▪ No	9/12 (75%)			
Tipo de cirugía intestinal				
▪ Resección ileocolónica	3/7 (43%)	2,6	0,4-18,7	0,32
▪ Colectomía	1/6 (17%)			
Cirugía de la EPA‡				
▪ Sí	9/20 (45%)	1,7	0,8-2,5	0,27
▪ No	3/4 (75%)			
Fistulotomía				
▪ Sí	6/13 (46%)	1,2	0,5-2,6	0,68
▪ No	6/11 (55%)			
Drenaje de abscesos				
▪ Sí	5/14 (36%)	2	0,9-4,4	0,09
▪ No	7/10 (70%)			
Seton				
▪ Sí	3/8 (38%)	1,5	0,6-4,1	0,38
▪ No	9/16 (56%)			
Fistulectomía				
▪ Sí	2/5 (40%)	1,3	0,4-4,2	0,61
▪ No	10/19(53%)			
Flap mucoso				
▪ Sí	0/1 (0%)			0,30
▪ No	12/23(52%)			

*RR: riesgo relativo

†IC 95%: intervalo de confianza del 95%

‡EPA: enfermedad perianal

2.2. Eficacia radiológica del tratamiento

El tiempo medio desde la administración de la última dosis de infliximab y la realización de la RM fue de 2 meses (DE: 1,2; mediana: 2; rango: 1-3).

Se observó un descenso de la puntuación radiológica total de 2,9 puntos (DE: 5,6; IC 95%: 0,53-5,4). Esta disminución de la puntuación total respecto a la basal fue significativa ($p=0,005$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este descenso de la puntuación total según el tipo de respuesta clínica (respuesta clínica completa: media: 3,5; DE: 5,7; IC 95%: 0,8-6,2; $p=0,01$ vs respuesta clínica parcial: media: 2,8; DE: 6,3; IC 95%: -0,3 a 5,9; $p=0,07$) obtenida tras el tratamiento con infliximab ($p=0,68$) tal y como se muestra en el siguiente gráfico (Gráfico 4).

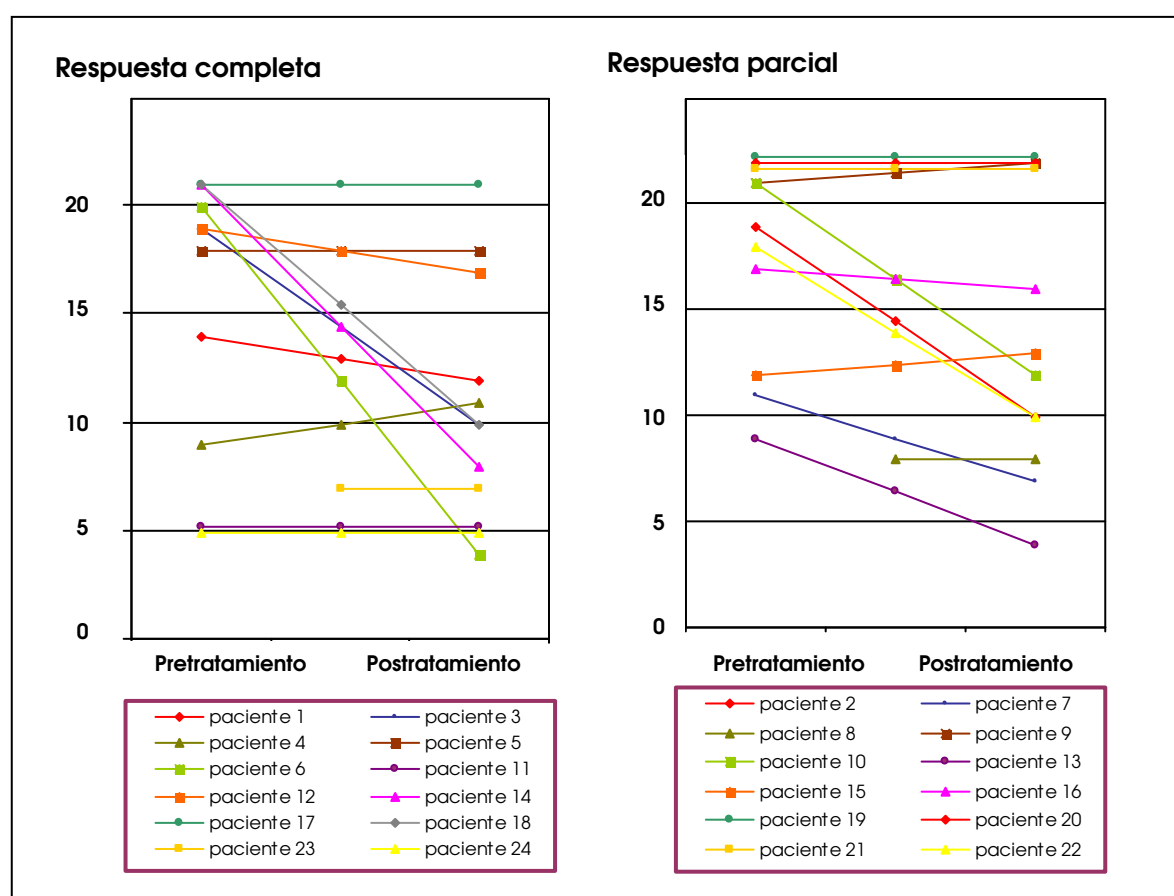


Gráfico 4. Cambios en la puntuación de la escala radiológica de severidad propuesta por Van Assche según el tipo de respuesta clínica.

Valoración de la eficacia del tratamiento con infliximab a largo plazo en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal mediante resonancia magnética

En la valoración radiológica de la respuesta tras el tratamiento de mantenimiento con infliximab hubo globalmente una mayor concordancia interobservador que en la valoración basal (correlación interclase: - 0,50; IC 95% de -1,31 a 0,31) (Gráfico 5).

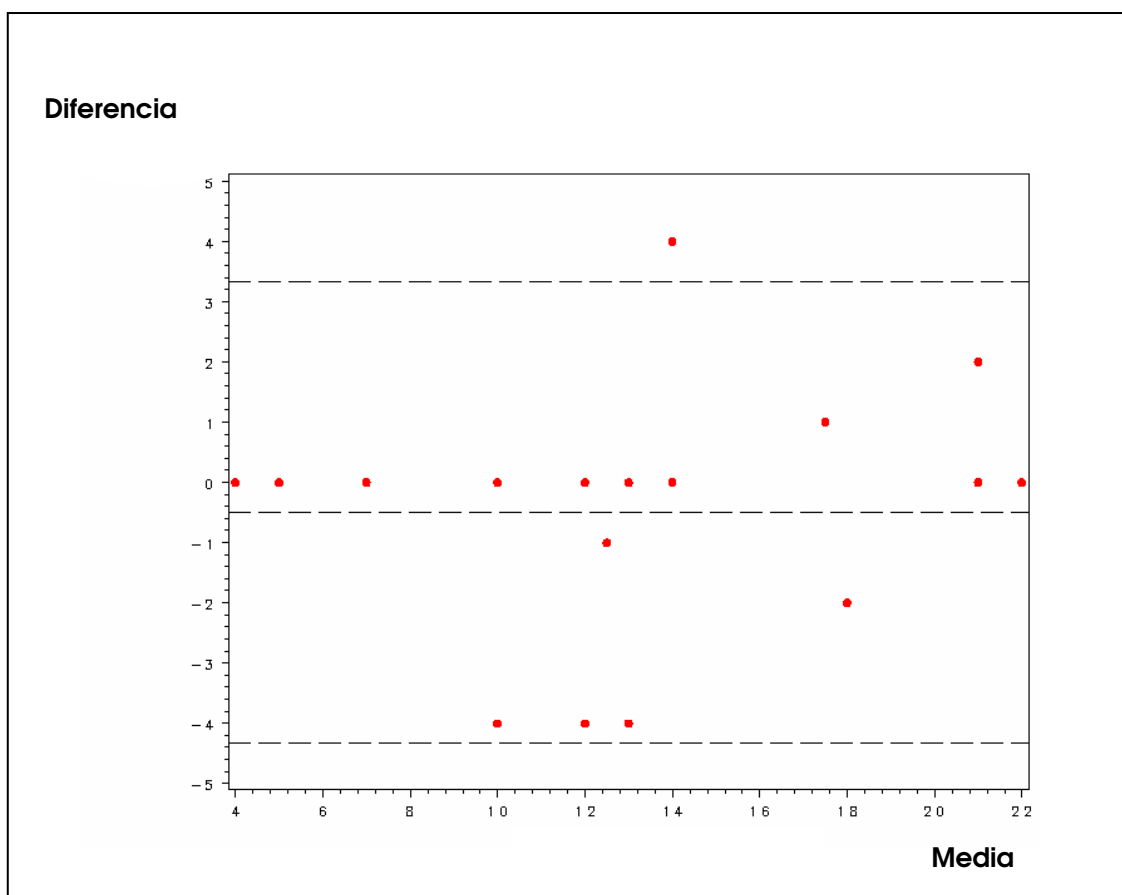


Gráfico 5. Gráfico de Bland Altman que muestra la concordancia entre dos observadores en la puntuación total final de la escala de Van Assche

La concordancia interobservador en los parámetros anatómicos fue excelente tanto en el número de trayectos fistulosos ($\kappa=0,94$; IC 95%: 0,85-1), su localización ($\kappa=0,82$; IC 95%: 0,59-1) y extensión ($\kappa=0,91$; IC 95%: 0,75-1). Sucedió lo mismo con los parámetros de actividad radiológica, tanto en la

hiperintensidad en T2 ($\kappa = 0,76$; IC 95%: 0,57-0,95), la presencia de colecciones ($\kappa = 0,94$; IC 95%: 0,84-1), engrosamiento de la pared rectal ($\kappa = 1$) y en el realce tras la administración de gadolinio ($\kappa = 1$).

El descenso de la puntuación total fue a expensas de la mejoría global en los parámetros de actividad, en concreto, la hiperintensidad en T2 ($p = 0,005$) y la presencia de colecciones ($p = 0,007$) (Tabla 25).

Tabla 25. Cambio en los parámetros radiológicos tras el tratamiento

Parámetros radiológicos	RR [*]	IC 95% [†]		Valor de p
		Límite inferior	Límite superior	
Puntuación total	3,4	1,1	5,8	0,005
Número de trayectos	0,2	-0,1	0,4	0,16
Localización	-0,1	-0,3	0,1	0,33
Extensión	0,1	-0,1	0,3	0,33
Hiperintensidad	1,9	0,6	3,0	0,005
Colecciones	1,3	0,4	2,2	0,007
Afectación de la pared rectal	0,2	-0,2	0,6	0,33
Realce tras la administración de gadolinio	0,6	-0,8	1,9	0,36

*RR: riesgo relativo

†IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Respecto a los parámetros de actividad, se observó ausencia de hiperintensidad a nivel de los trayectos en las secuencias T2 en 7 pacientes

(29%) y disminución en 4 (16%). Únicamente hubo ausencia de realce tras la administración de gadolinio en 2 de 23 pacientes (9%).

A pesar del descenso observado en la puntuación total de la escala radiológica, ningún paciente tuvo una puntuación de la escala de cero, que supusiese una curación de las fístulas.

El cambio en cada uno de los parámetros de la escala radiológica de severidad y en el realce a nivel de los trayectos fistulosos tras la administración de gadolinio se detalla en la siguiente tabla (Tabla 26). Como mejoría se definió a la disminución de la puntuación en cada uno de los parámetros, sin cambios cuando las características de los mismos permanecieron estables y, como empeoramiento, cuando hubo un aumento de la puntuación de los mismos.

Tabla 26. Cambios en los parámetros anatómicos y de actividad postratamiento

Parámetros	Mejoría	Sin cambios	Empeoramiento
Puntuación total	11/22 (50%)	8/22 (36%)	3/22 (14%)
Número de trayectos	4/22 (18%)	17/22 (77%)	1/22 (5%)
Localización	1/22 (5%)	18/22 (82%)	3/22 (13%)
Extensión	3/22 (13%)	18/22 (82%)	1/22 (5%)
Hiperintensidad en T2	8/22 (36%)	14/22 (64%)	0/22 (0%)
Colecciones	8/22 (36%)	13/22 (59%)	1/22 (5%)
Engrosamiento de la pared rectal	3/22 (13%)	18/22 (82%)	1/22 (5%)
Captación de gadolinio	2/7 (29%)	6/7 (86%)	0/22 (0%)

Al analizar la influencia de las características basales de los pacientes sobre la respuesta radiológica tras el tratamiento con infliximab en pauta de mantenimiento se observó que únicamente el desarrollo de la enfermedad en edades tardías (>40 años), tener patrón clínico inflamatorio y el tener drenaje de los trayectos fistulosos mediante seton, tuvieron influencia positiva sobre la misma aunque sin alcanzar la significación estadística (Tabla 27).

Tabla 27. Influencia de las características demográficas, de la enfermedad intestinal y de la EPA sobre la respuesta radiológica

Características basales	Mejoría global	RR*	IC 95%†	Valor de p
Sexo				
▪ Hombre	4/11 (36%)	1,7	0,7-4,3	0,2
▪ Mujer	7/11 (64%)			
Años de evolución de la enfermedad				
▪ <10 años	7/12 (58%)	1,5	0,6-3,6	0,39
▪ >10 años	4/10 (40%)			
Edad al diagnóstico				
▪ <40 años	8/19 (42%)	2,4	1,4-4,0	0,06
▪ >40 años	3/3 (100%)			
Tabaco				
▪ Sí	3/4 (75%)	1,7	0,8-3,7	0,26
▪ No	8/18 (44%)			
Manifestaciones extraintestinales				
▪ Sí	4/8 (50%)	1	0,4-2,4	1
▪ No	7/14 (50%)			
Localización de la enfermedad				
▪ Colónica	10/19(53%)	1,6	0,3-8,3	0,53
▪ Ileal	1/3 (33%)			
Patrón evolutivo				
▪ Inflamatorio	8/12 (67%)	2,2	0,8-6,2	0,08
▪ No inflamatorio	3/10 (30%)			
Tipo de fístula				
▪ Perianal	10/21(48%)	2	1,3-3,3	0,3
▪ Rectovaginal	1/1(100%)			
Cirugía intestinal				
▪ Sí	6/12 (50%)	1	0,4-2,3	1
▪ No	5/10 (50%)			
Tipo de cirugía intestinal				
▪ Resección ileocolónica	3/6 (50%)	1,3	0,5-3,5	0,55
▪ Colectomía	4/6 (67%)			
Cirugía de la EPA‡				
▪ Sí	8/17 (47%)	1,3	0,5-3,1	0,61
▪ No	3/5 (60%)			
Fistulotomía				
▪ Sí	6/11 (55%)	1,2	0,5-2,8	0,66
▪ No	5/11 (45%)			
Drenaje de abscesos				
▪ Sí	5/13(38%)	1,7	0,8-3,9	0,19
▪ No	6/9 (67%)			
Seton				
▪ Sí	6/8 (75%)	2,2	0,9-4,7	0,07
▪ No	5/14 (36%)			
Fistulectomía				
▪ Sí	1/4 (25%)	2,2	0,4-12,7	0,26
▪ No	10/18 (56%)			
Flap mucoso				
▪ Sí	1/1(100%)	2	1,3-3,3	0,3
▪ No	10/21(48%)			

*RR: riesgo relativo

†IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Valoración de la eficacia del tratamiento con infliximab a largo plazo en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal mediante resonancia magnética

Ningún paciente, durante el tratamiento, desarrolló abscesos perianales. En uno de ellos, se observó la presencia de una nueva colección en la RM de control. Dicha colección no tuvo relevancia clínica puesto que el paciente no presentó fiebre, dolor perineal u otra sintomatología que hiciera sospechar de la presencia de infección perianal.

3. CONCORDANCIA CLÍNICO-RADIOLÓGICA

Puesto que no se observó prácticamente ningún cambio en los parámetros anatómicos (sin cambios en el número de trayectos fistulosos en el 77%, en la localización en el 82% y en la extensión en el 82% de los pacientes) y que el mayor peso de la escala radiológica lo tienen los parámetros de actividad, se valoró las posibles diferencias entre la respuesta clínica y estas variables.

A pesar de que los pacientes con respuesta clínica completa presentaron, de forma global, un mayor porcentaje de ausencia de hiperintensidad en T2 (71% vs 29%) y de engrosamiento de la pared rectal (67% vs 33%) en la evaluación radiológica tras un año de tratamiento de mantenimiento con infliximab, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas respecto a los pacientes que presentaron respuesta clínica parcial. Además, ambos grupos de pacientes presentaron una ausencia de realce a nivel de los trayectos fistulosos tras la administración de gadolinio idéntica (50%), lo cual traduciría persistencia de inflamación en la mitad de los pacientes incluidos. Por lo tanto, hubo una mala correlación de la respuesta clínica parcial o completa con los parámetros de actividad evaluados tal y como se resume en la siguiente tabla (Tabla 28).

Tabla 28. Concordancia de la respuesta clínica con los parámetros de actividad tras el tratamiento con infliximab

Parámetros de actividad fistulosa	Respuesta completa	Respuesta parcial	K*	IC 95%†
Ausencia de hiperintensidad en T2	5/7 (71%)	2/7 (29%)	0,2	0-0,6
Ausencia de colecciones	10/17 (6%)	7/17 (41%)	0,1	0-0,5
Pared rectal no engrosada	6/9 (67%)	3/9 (33%)	0,2	0-0,6
Ausencia de realce tras la administración de gadolinio	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0	0-0,2

* K: índice Kappa

† IC 95%: intervalo de confianza del 95%

4. CONCORDANCIA RADIOLÓGICA

En la evaluación de la correlación entre la escala de severidad propuesta por Van Assche frente a las imágenes obtenidas tras la administración de gadolinio se valoró la hiperintensidad de los trayectos fistulosos en las secuencias T2 frente al realce a nivel de los mismos tras la administración de gadolinio. Ello fue debido a que ambos tipos de imagen traducirían lo mismo, actividad a nivel de los trayectos fistulosos.

Se observó que, tal y como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 29), la detección de hiperintensidad a nivel de los trayectos fistulosos tuvo una alta especificidad y VPN pero una menor sensibilidad y VPP respecto a lo observado tras la administración de gadolinio. Dichos hallazgos se debieron a que, en las imágenes obtenidas en T2, 5 de los pacientes que tuvieron realce tras la administración de gadolinio, tuvieron hipointensidad a nivel de los trayectos fistulosos mientras que, los pacientes en los que se detectó hiperintensidad de señal en T2, también tuvieron realce tras la administración de gadolinio.

Tabla 29. Precisión diagnóstica de la hiperintensidad en T2 a nivel de los trayectos fistulosos

	IC 95%*	
Sensibilidad (%)	76	53-92
Especificidad (%)	100	16-100
VPP[†] (%)	100	79-100
VPN[‡] (%)	29	4-71
Falsos negativos (n)	5	
Falsos positivos (n)	0	

* IC 95%: intervalo de confianza del 95%

[†] VPP: valor predictivo positivo

[‡] VPN: valor predictivo negativo

5. SEGUIMIENTO

El tiempo medio de seguimiento desde la evaluación clínica y radiológica en los pacientes en tratamiento con infliximab durante más de un año por enfermedad fistulosa fue de 10,3 meses (DE: 12; mediana: 10,3; rango: 3-57 meses). Durante el mismo, 8 pacientes (33%) suspendieron el tratamiento por los siguientes motivos: por pérdida de eficacia (25%), por efectos adversos (25%), por haber recibido más de un año de tratamiento con eficacia clínica del mismo (25%) y por voluntad del paciente (25%). Cinco de estos 8 pacientes (63%) presentaron recidiva de la actividad fistulosa en un tiempo medio de 8 meses (DE: 19; mediana: 12; rango: 1-48 meses) tras la administración de la última dosis de infliximab por lo que precisaron otros tratamientos (Tabla 30). Una de las pacientes, que había suspendido el tratamiento por pérdida de eficacia al mes de la última infusión, no acudió de nuevo a la consulta para valoración terapéutica.

Tabla 30. Pacientes que suspenden infliximab tras un año de tratamiento de mantenimiento

Motivo	Nº de infusiones	¿Recidiva clínica?	Tiempo desde la última infusión (meses)	Tratamiento
Pérdida de respuesta				
Paciente 2	8	Sí	2	Tacrolimus
Paciente 8	9	Sí	1	Pérdida de seguimiento
Toxicidad				
Paciente 1	8	Sí	12	Certolizumab
Paciente 18	10	No	-	Ninguno
Voluntad propia				
Paciente 6	13	No	-	Ninguno
Paciente 12	14	Sí	48	Adalimumab
Más de un año de tratamiento				
Paciente 20	14	Sí	12	Infliximab
Paciente 24	11	No	-	Ninguno

Valoración de la eficacia del tratamiento con infliximab a largo plazo en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal mediante resonancia magnética

Al analizar los posibles factores que pudieron haber tenido influencia en la recidiva clínica de los pacientes que suspendieron el tratamiento se observó que no hubo diferencias en cuanto al número de infusiones recibidas ni en el tiempo desde la realización de la RM y la pérdida de respuesta o el fin del período de seguimiento. En cuanto al cambio en la puntuación de la evaluación radiológica respecto a la realizada antes de iniciar el seguimiento, a pesar de que se observó un mayor descenso de la puntuación media en aquellos pacientes que mantuvieron la respuesta durante el período de seguimiento, este no fue estadísticamente significativo (Tabla 31).

Tabla 31. Parámetros con posible influencia sobre la recidiva clínica tras la suspensión del tratamiento de mantenimiento

Variables	Media	DE*	Rango	Valor de p
Número de infusiones				
▪ Recidiva clínica	10,6	4,1	8-17	0,84
▪ No recidiva clínica	11,3	1,5	10-13	
Tiempo de seguimiento desde la RM hasta la pérdida de respuesta o fin de seguimiento (meses)				
▪ Recidiva clínica	6,7	19,2	1-48	0,91
▪ No recidiva clínica	6,8	1,6	5-8	
Cambio de la puntuación media de la RM tras el tratamiento				
▪ Recidiva clínica	1	6,1	-20,3 a 4,3†	0,14
▪ No recidiva clínica	9	8,2		

*DE: desviación estándar

†: IC 95%

De los 24 pacientes evaluados, en tan sólo uno de los casos (paciente 19), fue precisa la intervención quirúrgica. Dicho paciente tuvo pérdida de respuesta durante el seguimiento, a los 2 meses de la realización de la RM de control tras un año de tratamiento. En la RM realizada antes de iniciar el tratamiento de inducción, se observaron dos trayectos fistulosos ramificados, de localización transesfinteriana y extensión supraelevatoria, con hiperintensidad pronunciada en las secuencias T2 y realce tras la administración de gadolinio, así como la presencia de un absceso isquiorrectal y engrosamiento de la pared rectal, por lo tanto, aplicando la escala radiológica, presentaba una enfermedad severa (22 puntos). Por ello se realizó una EBA a los dos meses en la que se drenó el absceso y se colocó un seton en uno de los trayectos, no siendo posible en el otro por no haberse conseguido localizar el orificio fistuloso interno. Presentó recidiva de los síntomas previamente, durante los primeros meses del tratamiento de mantenimiento y, como se comentó, se consiguió que recuperar la respuesta parcial que presentaba al aumentar la dosis de infliximab a 10 mg/Kg. Al presentar durante el seguimiento de nuevo pérdida de respuesta y al objetivar una puntuación idéntica de la escala de severidad radiológica se decidió realizar de nuevo una EBA de forma ambulatoria y, en este caso se logró colocar un seton no cortante en el trayecto no drenado inicialmente. En los 8 meses de seguimiento posterior, el paciente mantuvo la respuesta clínica parcial.

Durante el seguimiento, no fue preciso el ingreso hospitalario en ninguno de los pacientes y, al igual que durante el período de tratamiento previo a la realización de la evaluación radiológica, ninguno de ellos desarrolló abscesos perianales.

Hasta julio de 2007, 16 de los 24 pacientes incluidos en el estudio (67%), mantienen el tratamiento con infliximab cada 8 semanas. Siete de estos pacientes, que presentaron respuesta completa en el momento de la realización de la RM de evaluación, mantuvieron dicha respuesta clínica. De los 9 pacientes, que en dicho momento tuvieron respuesta parcial, 5 la mantuvieron mientras que, los otros 4, ganaron respuesta después de la realización de la RM. Por lo tanto, tras el tratamiento de mantenimiento con

infiximab durante más de un año, 14 de los 24 pacientes evaluados (59%) tienen cese completo del drenaje a través de los orificios fistulosos perianales y 5 (21%) mantienen respuesta clínica (eficacia clínica global del 80%) (Figura 6).

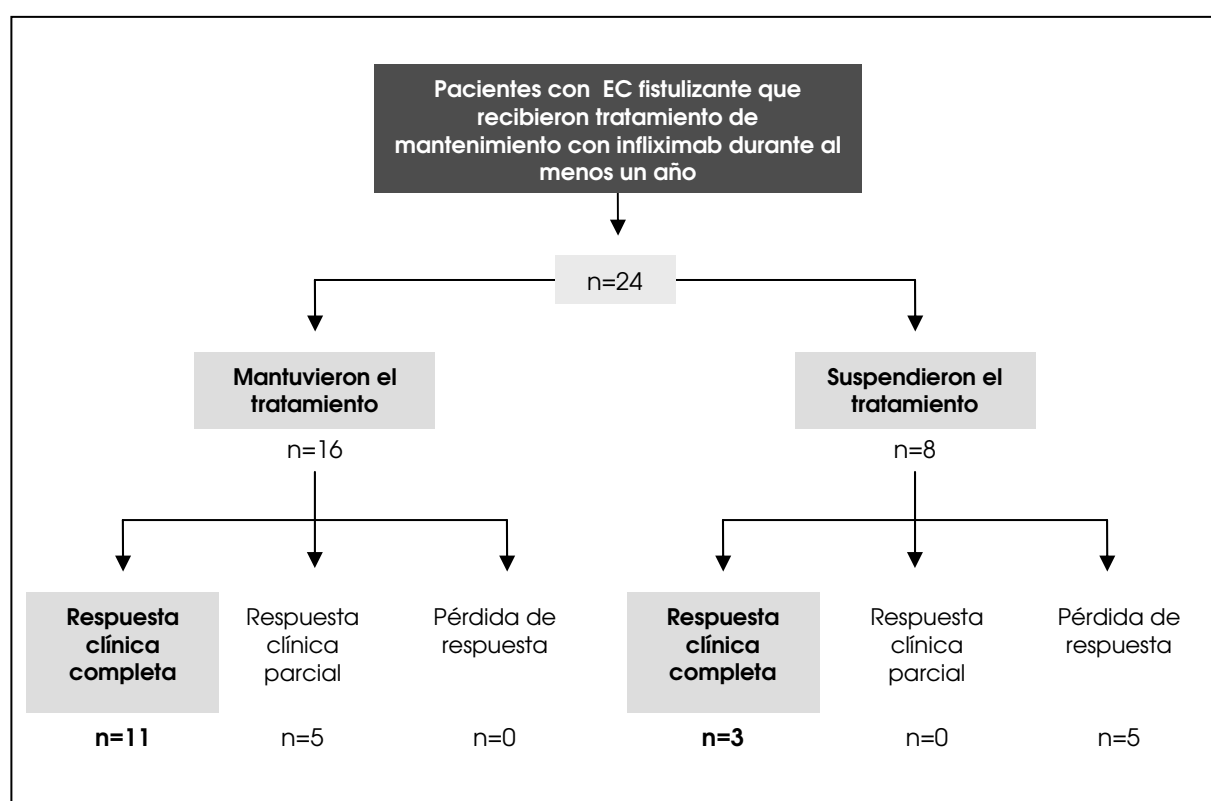


Figura 6. Clínica perianal de los pacientes al final del seguimiento.

VI. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se evaluó la posible curación de los trayectos fistulosos, mediante RM, en un subgrupo homogéneo de 24 pacientes con EC fistulizante perianal que habían presentado beneficio clínico tras el tratamiento de mantenimiento con infliximab a largo plazo. Se definió tratamiento a largo plazo el mantenimiento del mismo durante al menos un año.

Estos pacientes con enfermedad perianal compleja, no sólo presentaron mejoría de su calidad de vida puesto que, durante el tratamiento con infliximab, tuvieron una disminución o cese del drenaje a través de los orificios fistulosos perianales, una disminución de la morbilidad asociada, traducida en un descenso del PDAI, así como una disminución del número de intervenciones quirúrgicas e ingresos hospitalarios, sino que también presentaron mejoría a nivel de los trayectos fistulosos evaluados mediante la escala radiológica de severidad basada en la RM propuesta por Van Assche y colaboradores ¹²⁰.

La eficacia clínica del tratamiento con infliximab en pauta de inducción en los pacientes con EC fistulizante durante este período, incluyendo los pacientes con fístulas enterocutáneas, fue evaluada mediante el sistema de medición más empleado en los ensayos clínicos, es decir, el propuesto por Present y colaboradores ¹¹⁵. La eficacia clínica fue del 80% (55/69), siendo las tasas de respuesta completa y parcial del 48% y 32% respectivamente. Estas tasas de respuesta similares a las que se describen en la literatura ^{115, 120, 302, 364, 366}.

Los pacientes en tratamiento con infliximab por enfermedad perianal compleja durante un tiempo medio de 80 semanas presentaron unas tasas de respuesta parcial y completa idénticas (ambas del 50%). Hubo pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento en 4 pacientes, 3 con fístulas perianales y 1 con fístula rectovaginal. Todos ellos tuvieron respuesta

parcial tras el tratamiento de inducción y de mantenimiento y la recuperaron al aumentar la dosis de infliximab a 10 mg/Kg. Dicha escalada de dosis se realizó de acuerdo a lo observado en un subgrupo de pacientes de los ensayos clínicos ACCENT I ³⁰⁰ y ACCENT II ³⁰² en los que, tras la recidiva de la actividad durante el tratamiento con dosis de 5mg/Kg, se consiguió restablecer la respuesta en un 90% y un 57% de los casos al recibir dosis de 10mg/Kg. Todos los pacientes con pérdida de respuesta de el presente estudio recibían tratamiento concomitante con inmunosupresores (tiopurinas) e infusiones de infliximab cada 8 semanas, por lo este evento no pareció relacionarse con el desarrollo de inmunogenicidad ^{208, 209, 325}, no obstante, al no disponer de las pruebas de laboratorio específicas en nuestro centro, no se les realizó una determinación de ATIs. Tampoco hubo evidencia de formación de abscesos o de trayectos fistulosos secundarios en la RM de control que la justificaran. Dos de estos 4 pacientes mantuvieron el hábito tabáquico y quizá, dado que está demostrado que el tabaquismo es el factor externo que tiene mayor asociación con una peor respuesta al tratamiento ^{305, 306}, este fuera el motivo de la pérdida de eficacia al tratamiento.

El PDAI ¹¹⁹ únicamente ha sido empleado como objetivo secundario en ensayos clínicos con infliximab controlados con placebo en pauta de inducción ¹¹⁵. No obstante, con el objetivo de determinar la morbilidad asociada a la EPA, y cómo esta se podría modificar con el tratamiento, se determinó en todos los pacientes antes de recibir infliximab en pauta de inducción y después del tratamiento de mantenimiento durante al menos un año. Se observó una disminución de la actividad clínica traducido en un descenso de la puntuación media. A pesar de que esta mejoría del PDAI fue clínicamente relevante, no fue estadísticamente significativa ($p>0,05$).

Si bien en este estudio no se aplicaron instrumentos validados específicos para la medición de la calidad de vida, como son el *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) ³⁷³ y el *Rating Form of Inflammatory Bowel Disease Patient* ³⁷⁴, los pacientes presentaron una disminución de la morbilidad asociada a su enfermedad, no precisaron intervenciones quirúrgicas ni

hospitalizaciones por complicaciones de su enfermedad desde el inicio del tratamiento hasta el final del seguimiento (22 meses), tal y como observan otros autores ^{300, 375}.

A pesar de que infliximab ha demostrado eficacia en la inducción de la respuesta y la remisión en la EC, tanto luminal como fistulosa, aproximadamente el 30% de los pacientes no tiene respuesta y no todos los respondedores tienen respuesta completa. Por ello se consideró la posible influencia de las características basales de los pacientes en la respuesta clínica al tratamiento de mantenimiento con infliximab. De ellas, las únicas que tuvieron influencia significativa fueron los años de evolución desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento y el antecedente de cirugías intestinales previas.

Los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad presentaron respuesta clínica completa en el 67% de los casos ($p < 0,05$). Posiblemente, al ser tratados de una forma más precoz, el daño crónico estaría menos evolucionado por lo que cabría suponer que, en estos pacientes, predominaría la inflamación activa sobre la fibrosis. De hecho, el 75% de estos pacientes, presentaban un patrón inflamatorio al inicio del tratamiento con infliximab. Numerosos estudios, tanto en adultos como en pacientes en edad pediátrica, apoyan estos resultados. Cosnes y colaboradores valoraron el patrón evolutivo a largo plazo de la EC en un estudio retrospectivo en el que intervinieron 2002 pacientes ³⁷⁶. Los pacientes que inicialmente sólo presentaron inflamación tuvieron tendencia a desarrollar estenosis o fístulas a largo plazo. De los 2002 pacientes, 1199 (60%) desarrollaron una complicación estenosante ($n=254$, 21%) o una penetrante ($n=945$, 79%). Por lo tanto, parece que en la mayoría de los pacientes con EC, en estadios iniciales de la enfermedad, predomina la inflamación y, con el paso del tiempo, debido a la perpetuación de la misma, se producen complicaciones estenosantes o penetrantes. Los estudios en pacientes pediátricos demuestran que infliximab es sumamente eficaz para lograr la mejoría e inducir y mantener la remisión, tanto en la EC fistulizante como en la luminal ³⁷⁷⁻³⁸¹. Parece que los

niños con EC que inician el tratamiento de forma precoz tienen mayores posibilidades de obtener mejor respuesta a infliximab que los que tienen una enfermedad de evolución prolongada. Esto indicaría que la introducción precoz del tratamiento podría ser especialmente eficaz para modificar la evolución a largo plazo de la EC.

Los pacientes que no habían precisado cirugías previas presentaron una mayor tasa de respuesta clínica completa que los pacientes que no fueron intervenidos ($p=0,01$). Dado que el 56% de estos pacientes tuvo una evolución de la enfermedad menor de 10 años, posiblemente esta observación se podría explicar por que estos pacientes fueron tratados precozmente. Este hecho ha sido descrito por otros autores como predictor de mala respuesta al tratamiento en la EC fistulizante ³⁰⁴.

Se observó que otros factores tuvieron influencia sobre la respuesta clínica al tratamiento. No obstante, debido a la amplitud de los intervalos de confianza y a la ausencia de significación estadística de estas asociaciones, motivado todo ello por el pequeño tamaño muestral, no se pueden asumir conclusiones definitivas. Entre estos factores destaca que el hábito tabáquico no fue un factor predictor de peor respuesta. Dicho resultado contrasta con el hecho de que el tabaco se asocia a un curso más severo de la enfermedad y con un mayor riesgo de cirugía ^{304, 305}. Parece que el tratamiento inmunosupresor podría neutralizar este efecto deletéreo del tabaquismo sobre la evolución de la enfermedad ³⁷⁸ y, en este estudio, el 100% de los pacientes recibían tratamiento concomitante con inmunosupresores y, además, no todos los autores han encontrado asociación negativa del hábito tabáquico con la respuesta clínica a infliximab en pacientes con EC fistulizante ^{304, 311, 379}.

Igualmente, llama la atención que los pacientes mayores de 40 años al diagnóstico presentaran una mayor tasa de respuesta completa que pacientes más jóvenes a pesar de que existen datos que afirman lo contrario ³⁰⁴. Quizá, más que la edad al diagnóstico en sí, influyan los años de la

evolución de la enfermedad que, en estos pacientes de mayor edad, fue menor de 10 años.

Hubo una respuesta clínica mejor en los pacientes con afectación ileal que en aquellos con localización colónica. Partiendo del hecho de que en la mayoría de los estudios no hay un análisis específico de la severidad de la actividad inflamatoria en función de la localización, quizá aquellos en los que se observa una respuesta mejor en los pacientes con localización colónica³⁰⁴, incluyan a pacientes con mayor actividad y, por tanto, con mayor beneficio terapéutico. Además, dicha asociación no ha sido confirmado por todos los autores³¹¹.

Por último, el antecedente de cirugía perianal tuvo un efecto negativo sobre la respuesta a infliximab. Una posible explicación de esta asociación podría ser que los pacientes que precisaron tratamiento quirúrgico (83%) tendrían una enfermedad más agresiva puesto que no se consiguió el control de la afectación perianal, incluso con el tratamiento inmunosupresor concomitante. Además, en 8 de ellos (42%), no se realizó RM previa. Cuando se realizó la RM por recurrencia de los síntomas perianales, se pusieron de manifiesto trayectos fistulosos complejos. Posiblemente, si se hubiera realizado una EBA tras la valoración radiológica, se podría haber conseguido una mayor tasa de respuesta clínica completa^{143, 366}.

Infliximab demostró ser un tratamiento seguro puesto que tras la administración de un total de 300 infusiones, se observaron efectos adversos en tan sólo el 3,6% de las infusiones (37% de los pacientes). En la mayoría de los casos (88%), fueron leves y se resolvieron reduciendo la velocidad de infusión y administrando tratamiento sintomático. Tan sólo un paciente (4%) presentó toxicidad grave (neumonía) por lo que requirió ingreso hospitalario. Tras el tratamiento antibiótico oportuno, pudo continuar el tratamiento sin desarrollar nuevos episodios de infección. Estas tasas de toxicidad, son similares a las publicadas en la literatura^{300, 301, 313}.

Puesto que el TNFa ha demostrado ser clave en el control de la reactivación de una TB latente ³²⁹ y que se han descrito casos de TB tras el tratamiento con infliximab, de acuerdo con las guías de consenso nacionales ³³⁰, a todos los pacientes se les realizó, antes de la administración de infliximab, una radiografía de tórax y un test de la intradermorreacción de la tuberculina. La profilaxis con isoniazida fue necesaria en dos pacientes y, en ninguno de los casos, hubo reactivación de TB latente.

A pesar de que algunos autores describen una alta tasa de formación de abscesos perianales, tanto tras el tratamiento de inducción, como tras el tratamiento de mantenimiento (11% y 15% respectivamente) ^{115, 302}, en este estudio, ninguno de los pacientes incluidos desarrolló abscesos, ni antes de la realización de la RM de control, ni hasta el final del seguimiento. La razón que explicaría la ausencia de sepsis perianal en nuestro grupo de pacientes sería, tal y como se describe en la literatura ^{104, 366}, que en todos ellos hubo un control de la infección previa al inicio del tratamiento y, además, aunque hubo beneficio clínico en todos los pacientes en los que se colocaron setones antes del inicio del mismo, en ninguno de ellos se retiraron puesto que no se demostró ausencia de actividad a nivel de los trayectos fistulosos. Esta explicación se apoya en los resultados del estudio publicado por Schwartz y colaboradores ³⁶⁶, en el que no se desarrollaron abscesos perianales durante el tratamiento puesto que, a diferencia de otros autores que retiran los setones una vez que se observa el cese del drenaje ¹⁰⁴, lo cual ocurre típicamente tras la segunda o tercera infusión de infliximab, éstos no se retiraron hasta que se observó la resolución de la actividad radiológica.

El presente estudio, no obstante, no fue diseñado para evaluar la eficacia clínica de infliximab en la EC fistulizante, sino para valorar si este beneficio clínico tras el tratamiento de mantenimiento se traduce en la curación de los trayectos fistulosos. De todas las técnicas disponibles que permiten definir la localización y las características de la EPA, únicamente la EBA ¹³⁹⁻¹⁴⁴, la ecoendoscopia endoanal ^{143, 152-159} y la RM ^{120, 129, 130, 140, 141, 144-148, 150}, han demostrado tener una precisión diagnóstica óptima como para ser

empleadas en la práctica clínica. Otras técnicas, como la fistulografía¹²⁹⁻¹³² o la TAC¹³³⁻¹³⁸, tienen una precisión baja, entre el 16-50% y el 24-60% respectivamente, que no se utilizan de forma habitual en la valoración de este tipo de pacientes.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento no se realizó una EBA puesto que la RM ha demostrado una buena concordancia con los resultados de la EBA^{139, 140, 146, 147} y, además, posee una capacidad pronóstica superior de evolución clínica de los pacientes con fístulas perianales, especialmente en los casos de fístulas complejas y recurrentes tras el tratamiento quirúrgico^{139, 147, 367, 368, 369}. Además, al incluir pacientes con respuesta al tratamiento, no consideramos que estuviera justificada su realización. Únicamente se llevó a cabo en un paciente que tuvo pérdida de respuesta durante el seguimiento, a los 2 meses de la realización de la RM de control tras un año de tratamiento.

La mejoría clínica observada en todos los pacientes tras el tratamiento de mantenimiento se tradujo en una mejoría de la escala de severidad radiológica evaluada mediante RM propuesta por el grupo de Lovaina¹²⁰ ($p=0,005$). A pesar de esta mejoría, ninguno de los pacientes presentó cierre completo de las fístulas, traducido por una puntuación de cero en dicha escala. Ello fue debido a que prácticamente no hubo cambios a nivel anatómico de los trayectos fistulosos. De hecho, según la mayoría de autores, los pacientes con respuesta al tratamiento rara vez presentan modificaciones en el número, localización o extensión de los trayectos fistulosos^{120, 142, 150, 159, 200, 364, 365}. Por tanto, en este estudio, la disminución de la severidad radiológica de la EPA se produjo por la disminución de la puntuación de los parámetros que traducen actividad inflamatoria (hiperintensidad en T2, colecciones y participación de la pared rectal)^{120, 200} que, a su vez, tienen mayor peso en la puntuación total de dicha escala. Hubo mejoría estadísticamente significativa en la disminución de la hiperintensidad en T2 tras la técnica de la supresión grasa a nivel de los trayectos fistulosos ($p<0,01$), ausente en el 29% de los pacientes (7/24), y en la disminución en el número de colecciones ($p<0,01$).

Puesto que existen estudios que apoyan la mayor precisión diagnóstica de la RM en la diferenciación entre inflamación y la presencia de líquido residual al emplear contraste intravenoso ^{143, 146, 367}, en la valoración de la actividad fistulosa, además realizar secuencias T2 con supresión grasa, también se realizaron secuencias T1 tras la administración de gadolinio (secuencias VIBE). Aunque después del tratamiento se observó ausencia de realce a nivel de los trayectos fistulosos, que traduciría ausencia de actividad inflamatoria, no se alcanzó la significación estadística respecto al realce observado en la RM basal ($p=0,36$).

No obstante, a pesar de que el cierre de las fístulas parece producirse en un pequeño porcentaje de pacientes, en los estudios en los que se evalúa el efecto del tratamiento con infliximab a nivel de los mismos, se comunica una tasa de curación entre el 4 y 33% ^{120, 364, 366} y una mejoría de los parámetros de inflamación aproximadamente el 50% de los pacientes ^{120, 366}. Los resultados negativos observados en este estudio podrían deberse a una serie de hechos. Por un lado, el 100% de los pacientes incluidos tenían fístulas complejas de acuerdo con la clasificación de la AGA frente al 62% ³⁶⁶, 72% ³⁶⁴ y 83% ¹²⁰ de estos estudios, por lo que esta mayor proporción de fístulas simples, que presentan mejor evolución y respuesta al tratamiento ¹⁰¹, podría explicar, a menos en parte, una mejor respuesta. Por otro lado, la evolución de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento fue más prolongada, media de 12 años frente a 3 ³⁶⁶, cuando se ha observado que la respuesta a infliximab es mayor en estadios iniciales de la enfermedad ³⁸¹. Además, un alto porcentaje de los pacientes presentaron recidiva tras el tratamiento quirúrgico (83% frente al 48% ³⁶⁶), lo que traduciría una enfermedad más agresiva, posiblemente por el hecho de que en un alto porcentaje de los pacientes (42%) no tuvo una evaluación de los trayectos fistulosos mediante RM antes de la realización de la EBA y, por tanto, al no haber diagnosticado todas las ramificaciones fistulosas, no se habría realizado un tratamiento correcto de las mismas mediante la colocación de setones (33% en nuestro grupo frente al 66% ³⁶⁶).

Se demostró, tal y como publicó el grupo de Lovaina ¹²⁰, una buena concordancia interobservador en los hallazgos de la escala de severidad radiológica, tanto en la evaluación previa al inicio del tratamiento, como en la evaluación de la eficacia del mismo tras un año en pauta de mantenimiento. Dicha concordancia se demostró en todos los parámetros de la escala, tanto anatómicos, como de actividad. Del mismo modo, hubo una buena concordancia interobservador en la valoración del realce a nivel de los trayectos fistulosos tras la administración de contraste radiológico intravenoso antes y después del tratamiento. Al igual que ocurre con la escala de severidad, esta buena concordancia en los hallazgos tras la administración de gadolinio, también ha sido descrita por otros autores ³⁶⁷.

Al comparar los hallazgos de inflamación objetivados en las secuencias T2 con los obtenidos tras la administración de gadolinio, se observó un 24% de falsos negativos. Por el contrario, todos los pacientes en los que se puso de manifiesto hiperintensidad en T2, también presentaron actividad demostrada por la RM con gadolinio (falsos positivos: 0%). Según estos resultados, se podría llegar a la conclusión de que en aquellos pacientes en los que mediante las secuencias T2 con la técnica de supresión grasa se observe actividad a nivel de las fístulas no sería necesario aplicar contraste intravenoso, que supondría un aumento del coste de la prueba y, además, no está exento de complicaciones por la posibilidad de alergia al mismo. En cambio, sí sería útil en aquellos casos en los que se observe hipointensidad en T2 puesto que podríamos deducir, sin que sea cierto, que un paciente, por este hecho, no tendría inflamación local. No obstante, dada la amplitud de los intervalos de confianza de los índices de eficacia diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VPP y VPN) observados, posiblemente por el reducido número de pacientes que se analizan en este estudio, deberíamos asumir con cautela esta conclusión. Además, estudios en los que se compara la precisión diagnóstica de las secuencias T2 frente a las realizadas tras la administración de gadolinio en la evaluación de las fístulas perianales sugieren que, a pesar de que las secuencias T2 tienden a tener una mayor tasa de falsos negativos, es recomendable aplicar ambas ³⁶⁷ puesto que se complementan y permiten

caracterizar con mayor precisión tanto la anatomía y como la actividad inflamatoria asociada.

Ninguna de las características basales tuvo influencia significativa sobre la respuesta radiológica. No obstante, se observó que los pacientes con patrón inflamatorio, así como aquellos a los que se les colocó un seton de drenaje, presentaron una mejoría global de la valoración radiológica tras el tratamiento. Quizá, el hecho de que los pacientes con patrón inflamatorio tuvieran una mejor respuesta fuera debido a que el desarrollo de complicaciones perianales en ellos sería el resultado de una inflamación activa local y no de una estenosis que, por un lado, sería más difícil de tratar y, por otro, más difícil de valorar radiológicamente. La razón por la que los pacientes en los que se drenaron las fistulas mediante la colocación de setones presentaron mejor respuesta radiológica podría ser que, al permitir una vía de drenaje de la sepsis local, no habría líquido en el interior de los trayectos fistulosos y, por ello, hiperintensidad en las secuencias T2.

Uno de los puntos clave en este estudio fue valorar si hubo diferencias en la respuesta radiológica en función de la respuesta clínica tras el tratamiento de mantenimiento. Se observó que los pacientes con respuesta clínica completa presentaron un mayor descenso de la puntuación de la escala de severidad radiológica que aquellos pacientes que presentaron respuesta parcial, no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,68$).

Esta mala correlación clínico-radiológica también ha sido descrita por otros autores^{120, 150, 159, 364, 365}, quienes sugieren que infliximab produce un cierre precoz del orificio externo, que se traduciría en una mejoría clínica ya observada durante el tratamiento de inducción, pero que no produce curación a nivel de los trayectos fistulosos. Este hecho explicaría que la recurrencia de los síntomas tras la suspensión del tratamiento aparezca entre 12 a 40 semanas tras haber obtenido una respuesta clínica completa^{115, 302}. Por ello, se sugiere mantener el tratamiento con infliximab en los pacientes que

presenten respuesta clínica hasta que se observe ausencia de actividad a nivel de los trayectos fistulosos, lo que traduciría fibrosis de las fistulas, y con ello garantizar la remisión sin recidiva.^{120, 364, 366}. De hecho, en este estudio se observa que los pacientes que suspenden el tratamiento durante el seguimiento y que presentan recidiva de los síntomas perianales presentaron un descenso medio de la puntuación total de la escala de severidad radiológica menor que aquellos que mantuvieron la respuesta clínica, sin que existieran diferencias entre ellos en cuanto al número de infusiones recibidas o el tiempo de seguimiento.

Existen ciertas limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, no existe grupo control y, por ello, no se puede descartar que los pacientes pudieran haber presentado una buena evolución sin el tratamiento con infliximab. No obstante, dado que todos los pacientes incluidos tuvieron una EC fistulizante y compleja al tratamiento convencional, tanto médico como quirúrgico, este hecho parece poco probable y, posiblemente, un alto porcentaje de los mismos hubiera precisado la realización de cirugías radicales para el control de su enfermedad^{106, 109}. En segundo lugar, el carácter retrospectivo del mismo pudiera haber hecho que existiera pérdida de información. Al respecto, dado que también hubo una recogida de datos prospectiva, cierta información que no se pudo recoger de las historias clínicas, fue obtenida en las sucesivas visitas del seguimiento y por tanto, se resolvió este problema potencial. Por último, el pequeño tamaño muestral ha reducido la potencia estadística de los resultados por lo que no se podría excluir que en cierto modo éstos sean debidos al azar. De todos modos, dado que en la mayoría de los pacientes con EC que desarrollan complicaciones perianales las fistulas suelen ser simples, es muy difícil obtener un grupo tan amplio con fistulas complejas y refractarias a los tratamientos convencionales y que, además, sea homogéneo. Este hecho se ve apoyado en que todos los estudios similares incluyen, incluso, un menor número de pacientes tratados con infliximab de mantenimiento^{120, 364, 366}.

En resumen, el presente estudio demuestra que infliximab en pauta de mantenimiento no sólo proporciona un beneficio clínico, con una toxicidad asociada aceptable, sino que también produce mejoría de la inflamación a nivel de los trayectos fistulosos en pacientes con EC fistulizante perianal compleja y refractaria a los tratamientos convencionales. El tratamiento en fases precoces de la enfermedad parece favorecer la mejor respuesta al mismo y, con ello, modificar realmente la evolución a largo plazo. Esta respuesta también se ve influenciada por la correcta valoración de los pacientes antes de iniciar el tratamiento mediante la colaboración de radiólogos, cirujanos expertos y gastroenterólogos. Para mantener esta respuesta sin riesgo de recurrencia tras la interrupción del tratamiento, deberíamos emplear técnicas de imagen que determinen la resolución de la inflamación asociada a los trayectos fistulosos, cuya aplicación dependerá de la experiencia y disponibilidad de cada centro. No obstante, serían precisos estudios randomizados y prospectivos que determinen cuál es la técnica diagnóstica más fiable para determinar la curación real de las fístulas y, con ello, conseguir la remisión mantenida.

VII. CONCLUSIONES

1. Infiximab es un tratamiento eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja y refractaria al tratamiento combinado inmunosupresor y quirúrgico.
2. Infiximab como tratamiento de mantenimiento consigue un beneficio clínico del 80% en los pacientes con respuesta clínica a la inducción.
3. Infiximab administrado en las fases precoces de la enfermedad obtiene una mayor tasa de respuesta completa.
4. La toxicidad asociada a infiximab es aceptable, siendo la mayoría de los efectos secundarios leves y reversibles.
5. Proporciona una mejoría de la calidad de vida traducida en un descenso de la morbilidad asociada a los síntomas perianales, así como una disminución de la necesidad de cirugía y número de hospitalizaciones.
6. En los pacientes con enfermedad de Crohn perianal compleja debería realizarse una resonancia magnética que sirva de guía a la exploración bajo anestesia para realizar un tratamiento adecuado de los trayectos fistulosos mediante la colocación de setones y así optimizar la respuesta.
7. La resonancia magnética ha demostrado ser una técnica útil en la caracterización de la enfermedad y en la monitorización de la respuesta a infiximab con una buena concordancia interobservador.
8. La decisión de interrumpir el tratamiento de mantenimiento con infiximab ha de basarse en los resultados de la resonancia magnética para garantizar la remisión clínica libre de recurrencia.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. JAMA 1932;99:1323-9.
2. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Reinisch W and for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006;55:1-15.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. Gastroenterology 1991;100:350-8.
4. Saro C, Lacort M, Milla A, Sánchez R, Chovac Z. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria crónica en Asturias. Rev Esp Enferm Dig 1999;91(supl):A100.
5. Weterman IT, Peña AS. Familiar incidence of Crohn's disease in The Netherlands and review of the literature. Gastroenterology 1984;86:449-52.
6. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:1-20.
7. Mate J, Pajares JM, Ruiz E. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria intestinal: sexo, edad, raza, herencia y genética. Rev Esp Enferm Dig 1994;86:606-11.
8. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.
9. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. Am J Epidemiol 1999;149:916-24.
10. van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiau JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH. The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:302-7.
11. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1153-9.
12. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekblom A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. Gut 2003;52:1432-4.
13. Rubin P, Hungin AP, Nelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1553-9.
14. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, Ruiz OV, Cueto M, Clofent J, Martínez JF, Riera J, Obrador A. Estudio epidemiológico de la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en 4 áreas de España. Grupo Español del estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal. Med Clin (Barc) 1998;110:651-6.

15. Saro C, Lacort M, Argüelles F, Antón MJ, García LR, Navascues C. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. *Gastroenterol y Hepatol* 2000;23:322-7.
16. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-6.
17. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran TH, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
18. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, LS, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-03.
19. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-03.
20. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573-9.
21. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:5-14.
22. Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advance in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:731-48.
23. Cho J. Update on inflammatory bowel disease genetics. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:434-9.
24. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterol* 2003;124:1767-73.
25. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
26. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
27. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14:199-02.
28. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H., Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology* 1992;102:1940-8.
29. Mayberry JF, Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature. *Gut* 1984;25:886-99.
30. Gilat T, Grossman A, Fireman Z, Rozen P. Inflammatory Bowel disease in Jews. *Front gastrointest Res* 1986;11:135-40.
31. Hugot JP, Zouali H, Lesage S, Thomas G. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:2-9.

32. Satsangi J, Jewell D, Parkes M, Bell J. Genetics of inflammatory bowel disease. A personal view on progress and prospects. *Dig Dis* 1998;16:370-4.
33. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:3-18.
34. Curran ME, Lau KF, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Stokkers P, van Deventer SJ, Mirza M, Raedler A, Kruis W, Meckler U, Theuer D, Herrmann T, Gionchetti P, Lee J, Mathew C, Lennard-Jones J, Hampe J, Schreiber S. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998;115:1066-71.
35. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, Lau KF, Bridger S, Macpherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJ, Buckler A, Hall J, Stokkers P, van Deventer SJ, Nurnberg P, Mirza MM, Lee JC, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME. A genomewide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999;64:808-16.
36. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, McLeod RS, Griffiths AM, Green T, Brettin TS, Stone V, Bull SB, Bitton A, Williams CN, Greenberg GR, Cohen Z, Lander ES, Hudson TJ, Siminovitch KA. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2000;66:1863-70.
37. Williams CN, Kocher K, Lander ES, Daly MJ, Rioux JD. Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:375-81.
38. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, Macpherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-8.
39. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de SA, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:854-86.
40. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El YF, Colombel JF, Belaiche J. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52:552-7.
41. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
42. Annese V, Latiano A, Andriulli A. Genetics of inflammatory bowel disease: the beginning of the end or the end of the beginning? *Dig Liver Dis* 2003; 35:442-9.
43. Jantchou P, Turck D, Balde M, Gower-Rousseau C. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: results of a pediatric, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:485-6.
44. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot AS, Thomas G, Hugot JP. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:845-57.

45. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease. Etiology and patogénesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-05.
46. Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:1395-03.
47. Schuppan D, Hahn EG. MMPs in the gut: inflammation hits the matrix. *Gut* 2000; 47:12-4.
48. Harries AD, Jones L, Heatley RV, Rhodes J. Smoking habits and inflammatory bowel disease: effect on nutrition. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1161.
49. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:954-6.
50. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, McConnell RB, Gilmore IT. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 93:316-21.
51. Franceschi S, Panza E, La VC, Parazzini F, Decarli A, Bianchi PG. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol* 1987; 125:445-52.
52. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, Evans AA, Kirsner JB. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:31-3.
53. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1123-8.
54. Breuer-Katschinski BD, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:225-8.
55. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114:1143-50.
56. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugier L, Cattán S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1403-11.
57. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54.
58. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33:779-82.
59. Russel MG, Volovics A, Schoon EJ, van Wijlick EH, Logan RF, Shivananda S, Stockbrugger RW. Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:182-6.
60. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:363-8.
61. Cosnes J, Beaugier L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093-9.
62. Martini GA, Brandes JW. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr* 1976; 54:367-71.
63. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:229-38.

64. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47-52.
65. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrugger RW. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:243-9.
66. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140:268-78.
67. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di PM, Riegler G, Rigo GP, Ferrau O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27:397-04.
68. Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion* 1988; 41:116-20.
69. Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Miller DR, Stolley PD, Shapiro S. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. *Gastroenterology* 1985; 89:1046-9.
70. Vessey M, Jewel ID, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J* 1986;292:1101-3.
71. Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1596-00.
72. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1147-50.
73. Dalziel TK. Chronic intestinal enteritis. *BMJ* 1913;2:1068-70.
74. Borgaonkar M, Macintosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculosis therapy for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane review). The Cochrane Library. Vol. Issue 2. Oxford. Update Software;2003.
75. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RS. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39:555-60.
76. Radford-Smith GL. The role of appendix and appendectomy in patients with IBD. *IBD Monitor* 2003;4:120-8.
77. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Krujls MA, Muris JW, Bergers JM, Goedhard J, Stockbrugger RW. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113:377-82.
78. Farmer RG. Clinical features, laboratory findings and course of Crohn's disease. En: Kirsner JB, Shorter RG, editors. *Inflammatory bowel disease* (3ª ed) Filadelfia: Lea & Febiger, 1988;175-84.
79. Sachar DB, Adreus HA, Farmer RG. Proposed classification of patients subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992;5:141-54.
80. Steinhart AH, Girgrah N, McLeod RS. Reliability of a Crohn's disease clinical classification scheme based on disease behavior. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:228-34.

81. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
82. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749-53.
83. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-82.
84. Vasiliasauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JI, Vidrich A, Targan SR. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology* 1996; 110:1810-9.
85. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, Koss K, Targan S, Jewell DP. The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:18-26.
86. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH, Jr. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988; 29:588-92.
87. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38:738-41.
88. Gilberts EC, Greenstein AJ, Katsel P, Harpaz N, Greenstein RJ. Molecular evidence for two forms of Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:12721-4.
89. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-44.
90. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991;101:39-46.
91. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423-33.
92. Fry RD, Kodner IJ. Anorectal disorders. *Clin Symp* 1985;37:2-32.
93. Parks A. The pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br Med J* 1961;1:463-9.
94. Milligan ET, Morgan CN. Surgical anatomy of the anal canal with special reference to anorectal fistulae. *Lancet* 1934; 2:1213.
95. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63:1-12.
96. Buchmann P, Alexander-Williams J. Classification of perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9:323-30.
97. Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978;71:644-51.
98. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-32.

99. Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn disease: a new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention. *Arch Surg* 2002; 137:774-7.
100. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1503-7.
101. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1145-51.
102. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:98-03.
103. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:1039-43.
104. Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:577-83.
105. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68:627-35.
106. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21:525-7.
107. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979; 77:914-20.
108. Steinberg DM, Cooke WT, Alexander-Williams J. Abscess and fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1973; 14:865-9.
109. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-80.
110. Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1:104-7.
111. Tolia V. Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 1996;91:922-6.
112. Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:22-4.
113. Nordgren S, Fasth S, Hulten L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:214-8.
114. Lockhart-Mummery HE. Symposium. Crohn's disease: anal lesions. *Dis Colon Rectum* 1975;18:200-2.
115. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-05.
116. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Scholmerich J, Stange EF, Sutherland LR. A review of activity indices and

- efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:512-30.
117. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302:981-87.
 118. Alexander-Williams J, Hellers G, Hughes LE. Classification of perianal Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992;5:216-20.
 119. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32.
 120. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D'Hoore A, Penninckx F, Marchal G, Cornillie F, Rutgeerts P. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332-9.
 121. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:443-50.
 122. Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Twenty-year review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:389-92.
 123. Sohn N, Korelitz BI, Weinstein MA. Anorectal Crohn's disease: definitive surgery for fistulas and recurrent abscesses. *Am J Surg* 1980; 139:394-7.
 124. Fuhrman GM, Larach SW. Experience with perirectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:847-8.
 125. Seow-Choen P, Phillips RK. Insights gained from the management of problematical anal fistulae at St. Mark's Hospital, 1984-88. *Br J Surg* 1991;78:539-41.
 126. Bayer I, Gordon PH. Selected operative management of fistula-in-ano in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1994;37:760-5.
 127. Halme L, Sainio AP. Factors related to frequency, type and outcome of anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:55-9.
 128. Van Beers B, Grandin C, Kartheuser A, Hoang P, Mahieu P, Detry R, Vanheuverzwijn R, Pringot J. MRI of complicated anal fistulae: comparison with digital examination. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:87-90.
 129. Fazio VW, Wilk P, Turnbull RB, Jagelman DG. The dilemma of Crohn's disease: ileosigmoidal fistula complicating Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1977;20:381-6.
 130. Glass RE, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Hawley PR, Todd IP. Internal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:557-61.
 131. Kuijpers HC, Schulpen T. Fistulography for fistula-in-ano. Is it useful? *Dis Colon Rectum* 1985; 28:103-4.
 132. Weisman RI, Orsay CP, Pearl RK, Abcarian H. The role of fistulography in fistula-in-ano. Report of five cases. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:181-4.
 133. Goldberg HI, Gore RM, Margulis AR, Moss AA, Baker EL. Computed tomography in the evaluation of Crohn disease. *Am J Roentgenol* 1983;140:277-82.
 134. Kerber GW, Greenberg M, Rubin JM. Computed tomography evaluation of local and extraintestinal complications of Crohn's disease. *Gastrointest Radiol* 1984;9:143-8.

135. Fishman EK, Wolf EJ, Jones B, Bayless TM, Siegelman SS. CT evaluation of Crohn's disease: effect on patient management. *Am J Roentgenol* 1987;148:537-40.
136. Berliner L, Redmond P, Purow E, Megna D, Sottile V. Computed tomography in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1982;77:548-53.
137. Yousem DM, Fishman EK, Jones B. Crohn disease: perirectal and perianal findings at CT. *Radiology* 1988;167:331-4.
138. Schratter-Sehn AU, Lochs H, Vogelsang H, Schurawitzki H, Herold C, Schratter M. Endoscopic ultrasonography versus computed tomography in the differential diagnosis of perianorectal complications in Crohn's disease. *Endoscopy* 1993;25:582-6.
139. Lunniss PJ, Barker PG, Sultan AH, Armstrong P, Reznick RH, Bartram CI, Cottam KS, Phillips RK. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1994;37:708-18.
140. Haggett PJ, Moore NR, Shearman JD, Travis SP, Jewell DP, Mortensen NJ. Pelvic and perineal complications of Crohn's disease: assessment using magnetic resonance imaging. *Gut* 1995; 36:407-10.
141. Spencer JA, Chapple K, Wilson D, Ward J, Windsor AC, Ambrose NS. Outcome after surgery for perianal fistula: predictive value of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1998;171:403-6.
142. Rasul I, Wilson SR, Cohen Z, Greenberg GR. Infliximab therapy for Crohn's disease fistulae: discordance between perianal ultrasound findings and clinical response. *Gastroenterology* 2001; 120:A619.
143. Schwartz DA, Wiersma MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
144. Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, Kessels AG, Vliegen RF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Preoperative MR imaging of anal fistulas: Does it really help the surgeon? *Radiology* 2001; 218:75-84.
145. Lunniss PJ, Armstrong P, Barker PG, Reznick RH, Phillips RK. Magnetic resonance imaging of anal fistulae. *Lancet* 1992; 340:394-6.
146. Beckingham IJ, Spencer JA, Ward J, Dyke GW, Adams C, Ambrose NS. Prospective evaluation of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of fistula in ano. *Br J Surg* 1996;83:1396-8.
147. Chapple KS, Spencer JA, Windsor AC, Wilson D, Ward J, Ambrose NS. Prognostic value of magnetic resonance imaging in the management of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2000;43:511-6.
148. Myhr GE, Myrvold HE, Nilsen G, Thoresen JE, Rinck PA. Perianal fistulas: Use of MRI imaging for diagnosis. *Radiology* 1994;191:545-9.
149. Agnholt J, Dahlerup J, Lyhne-Nielsen S, Buntzen S, Tottrup A, Lundorf E. Treatment of fistulizing Crohn's disease with infliximab—one year follow by MRI-scan, ultrasound, and clinical examination. *Gastroenterology* 2002; 122:A613.
150. Bell SJ, Halligan S, Windsor AC, Williams AB, Wiesel P, Kamm MA. Response of fistulating Crohn's disease to infliximab treatment assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:387-93.

151. Williams AB, Bartram CI, Halligan S, Marshall MM, Nicholls RJ, Kmiot WA. Endosonographic anatomy of the normal anal canal compared with endocoil magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:176-83.
152. Cheong DM, Nogueras JJ, Wexner SD, Jagelman DG. Anal endosonography for recurrent anal fistulas: image enhancement with hydrogen peroxide. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:1158-60.
153. Maconi G, Parente F, Bianchi PG. Hydrogen peroxide enhanced ultrasound-fistulography in the assessment of enterocutaneous fistulas complicating Crohn's disease. *Gut* 1999; 45:874-8.
154. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Eijlbouts QA, Cuesta MA, Meuwissen SG. Hydrogen peroxide-enhanced transanal ultrasound in the assessment of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1147-52.
155. Law PJ, Talbot RW, Bartram CI, Northover JM. Anal endosonography in the evaluation of perianal sepsis and fistula in ano. *Br J Surg* 1989; 76:752-5.
156. de la Portilla F, Leon-Jimenez E, Cisneros N, Rada R, Flikier B, Vega J, Hugo M, V. Use of anorectal ultrasounds in perianal Crohn's disease: consistency with clinical data. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:747-54.
157. Choen S, Burnett S, Bartram CI, Nicholls RJ. Comparison between anal endosonography and digital examination in the evaluation of anal fistulae. *Br J Surg* 1991; 78:445-7.
158. Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Poen AC, Cuesta MA, Meuwissen SG. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16:292-7.
159. van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG. Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:39-45.
160. Feagan BG. 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data, and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:376-8.
161. Jones JH, Lennard-Jones JE. Corticosteroids and corticotrophin in the treatment of Crohn's disease. *Gut* 1966; 7:181-7.
162. Sparberg M, Kirsner JB. Long-term corticosteroid therapy for regional enteritis: an analysis of 58 courses in 54 patients. *Am J Dig Dis* 1966; 11:865-80.
163. West RL, Van der Woude CJ, Endtz HP, Hansen BE, Ouwendijk M, Boelens HA, Kusters JG, Kuipers EJ. Perianal fistulas in Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: implications for antibiotic treatment? *Dig Dis Sci* 2005; 50:1260-3.
164. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79:599.
165. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982; 83:383-7.
166. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:533-40.
167. Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993;7:571-3.
168. Turunen U, Farkkila M, S  p  la K. Long-term treatment of peri-anal or fistulous Crohn's disease with ciprofloxacin. *Scand J Gastroenterol* 1989;24 (Suppl 48):144.

169. Wolf J. Ciprofloxacin may be useful in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:A212.
170. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:1113-20.
171. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF, Jr. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology* 2001; 120:1640-56.
172. West RL, Van der Woude CJ, Hansen BE, Felt-Bersma RJ, van Tilburg AJ, Drapers JA, Kuipers EJ. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn's disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1329-36.
173. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ. Fistulas to the urinary system in Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2300-5.
174. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54:679-08.
175. Hobson-Webb LD, Roach ES, Donofrio PD. Metronidazole: newly recognized cause of autonomic neuropathy. *J Child Neurol* 2006; 21:429-31.
176. Kapoor K, Chandra M, Nag D, Paliwal JK, Gupta RC, Saxena RC. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:83-8.
177. van Dongen LM, Lubbers EJ. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg* 1986; 121:1187-90.
178. Gisbert J, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Tratamiento farmacológico de las fístulas en la enfermedad de Crohn. *Med Clin* 2001;116:664-71.
179. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123:132-42.
180. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:58-64.
181. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF, Piccoli DA, Verma R, Maller ES, Baldassano RN. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:294-8.
182. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2:944-7.
183. Rhodes J, Bainton D, Beck P, Campbell H. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2:1273-6.
184. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, Aaronson R, Spiro H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology* 1974; 66:916-22.
185. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20:721-6.
186. Greenstein AJ, Present DH, Sachar DB, Slater G, Heimann T, Lachman P, Aufses AH, Jr. Gastric fistulas in Crohn's disease. Report of cases. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:888-92.
187. Margolin ML, Korelitz BI. Management of bladder fistulas in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:399-02.

188. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111:641-9.
189. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343:1249-52.
190. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66:807-15.
191. Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, Crabtree GR. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991; 352:803-7.
192. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59:323-89.
193. Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol* 1993;88:646-9.
194. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:374-80.
195. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:442-8.
196. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995;109:1001-3.
197. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:239-45.
198. de Oca J, Vilar L, Castellote J, Sanchez SR, Pares D, Biondo S, Osorio A, del RC, Jaurrieta E, Marti RJ. Immunodulation with tacrolimus (FK506): results of a prospective, open-label, non-controlled trial in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95:464-5.
199. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125:380-8.
200. Gonzalez LY, Abreu LE, Vera MI, de la Revilla J, Fernandez-Puga N, Escartin P. Long-term oral tacrolimus in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: comments from Spanish experience. *Gastroenterology* 2004; 126:942-3.
201. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:876-9.
202. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrosso M, Guglielmi FW, Panella C, Francavilla A. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:371-7.
203. Fukuda A, Nakase H, Seno H, Nabeshima M, Sawada M, Chiba T. Refractory enterovesical and duodenocolic fistulas in Crohn's disease successfully managed with tacrolimus. *J Gastroenterol* 2005; 40:433-5.

204. Sandborn WJ. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5:10-8.
205. Van Assche G., Van RM, Sciote R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, Verbeeck J, Geboes K, Robberecht W, Rutgeerts P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:362-8.
206. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
207. Adelman B, Sandrock A, Panzara MA. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:432-3.
208. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van AG, D' HG, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:601-8.
209. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-24.
210. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:542-53.
211. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1315-24.
212. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:333-8.
213. Sandborn WJ, Hanauer S, Lukas M, Wolf D, Isaacs K, Macintosh D, Papaccione R, Rutgeerts P, Pollack P. Clinical Remission and response in patients with Crohn's disease treated with open-label for 1 year with fully human anti-TNFa monoclonal antibody adalimumab (oral presentation OP-G-78). *Gut* 2005;54(Suppl VII):A18.
214. Hinojosa J, Bastida G, Vázquez N, Guerrero P, Castro B, Fernández F, Gasull MA. Perianal fistula closure with 4 weeks of adalimumab therapy in patients with fistulizing Crohn's disease and history of intolerance or loss of response to infliximab (oral presentation MON-G-225). *Gut* 2006;55(Suppl V):A125.
215. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323-33.
216. Peyrin-Biroulet L, Lacombe C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:675-80.
217. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
218. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56:1232-9.

219. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;352:2193-01.
220. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332:292-7.
221. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, Shirin C, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Villa Y, Arber N, Gilat T. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2203-9.
222. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, Podolsky D. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:1724-9.
223. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:921-6.
224. Lowry PW, Sandborn WJ, Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease? *Lancet* 1999; 354:3-4.
225. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996;348:1357-9.
226. van Dieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, Nieuwenhuis EE, Van der Woude CJ. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:311-27.
227. Florin TH, Roberts RK, Watson MR, Radford-Smith GL. Treatment of steroid refractory inflammatory bowel disease (IBD) with mycophenolate mofetil (MMF). *Aust N Z J Med* 1998; 28:344-5.
228. Wenzl HH, Hinterleitner TA, Aichbichler BW, Fickert P, Petritsch W. Mycophenolate mofetil for Crohn's disease: short-term efficacy and long-term outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:427-34.
229. Miehsler W, Reinisch W, Moser G, Gangl A, Vogelsang H. Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:782-7.
230. Vasiliauskas EA, Kam LY, breu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:1278-87.
231. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999; 117:1271-7.
232. Lavy A, Yasin K. Octreotide for enterocutaneous fistulas of Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003;17:555-8.
233. Brady CE, Cooley BJ, Davis JC. Healing of severe perianal and cutaneous Crohn's disease with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology* 1989;97:756-60.
234. Lavy A, Weisz G, Adir Y, Ramon Y, Melamed Y, Eidelman S. Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19:202-5.
235. Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM, Lesage X, Zavadil P, Quandalle P, Cortot A. Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:609-14.

236. Nelson EW, right DE, Villar LF. Closure of refractory perineal Crohn's lesion. Integration of hyperbaric oxygen into case management. *Dig Dis Sci* 1990;35:1561-5.
237. Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. *Gut* 1995;37:696-01.
238. Pescatori M, Interisano A, Basso L, Arcana F, Buffatti P, Di BF, Doldi A, Forcheri V, Gaetini R, Pera A. Management of perianal Crohn's disease. Results of a multicenter study in Italy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:121-4.
239. Singh B, Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg* 1994;91:801-14.
240. Taylor BA, Williams GT, Hughes LE, Rhodes J. The histology of anal skin tags in Crohn's disease: an aid to confirmation of the diagnosis. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4:197-9.
241. Jeffery PJ, Parks AG, Ritchie JK. Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1977;1:1084-5.
242. Morrison JG, Gathright JB, Jr., Ray JE, Ferrari BT, Hicks TC, Timmcke AE. Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:492-6.
243. Wolkomir AF, Luchtefeld MA. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:545-7.
244. Buchmann P, Keighley MR, Allan RN, Thompson H, Alexander-Williams J. Natural history of perianal Crohn's disease. Ten year follow-up: a plea for conservatism. *Am J Surg* 1980; 140:642-4.
245. Alexander-Williams J, Allan A, Morel P, Hawker PC, Dykes PW, O'Connor H. The therapeutic dilatation of enteric strictures due to Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68:95-7.
246. Linares L, Moreira LF, Andrews H, Allan RN, Alexander-Williams J, Keighley MR. Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75:653-5.
247. Pritchard TJ, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Veidenheimer MC. Perirectal abscess in Crohn's disease. Drainage and outcome. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:933-7.
248. Bernard D, Morgan S, Tasse D. Selective surgical management of Crohn's disease of the anus. *Can J Surg* 1986; 29:318-21.
249. Fry RD, Shemesh EI, Kodner IJ, Timmcke A. Techniques and results in the management of anal and perianal Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:42-8.
250. Levien DH, Surrell J, Mazier WP. Surgical treatment of anorectal fistula in patients with Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169:133-6.
251. Sangwan YP, Schoetz DJ, Jr., Murray JJ, Roberts PL, Collier JA. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:529-35.
252. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135:906-18.
253. White RA, Eisenstat TE, Rubin RJ, Salvati EP. Seton management of complex anorectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:587-9.
254. Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg* 1991; 78:1159-61.

255. Koganei K, Sugita A, Harada H, Fukushima T, Shimada H. Seton treatment for perianal Crohn's fistulas. *Surg Today* 1995;25:32-6.
256. Faucheron JL, Saint-Marc O, Guibert L, Parc R. Long-term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease--a sphincter-saving operation? *Dis Colon Rectum* 1996; 39:208-11.
257. Matos D, Lunniss PJ, Phillips RK. Total sphincter conservation in high fistula in ano: results of a new approach. *Br J Surg* 1993; 80:802-4.
258. Jones IT, Fazio VW, Jagelman DG. The use of transanal rectal advancement flaps in the management of fistulas involving the anorectum. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:919-23.
259. Lewis P, Bartolo DC. Treatment of trans-sphincteric fistulae by full thickness anorectal advancement flaps. *Br J Surg* 1990;77:1187-9.
260. Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995; 82:603-6.
261. Robertson WG, Mangione JS. Cutaneous advancement flap closure: alternative method for treatment of complicated anal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1998;41:884-6.
262. Zelas P, Jagelman DG. Loop ileostomy in the management of Crohn's colitis in the debilitated patient. *Ann Surg* 1980;191:164-8.
263. Sher ME, Bauer JJ, Gorphine S, Gelernt I. Low Hartmann's procedure for severe anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:975-80.
264. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24:1258-62.
265. Tuxen PA, Castro AF. Rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1979;22:58-62.
266. Givel JC, Hawker P, Allan RN, exander-Williams J. Enterovaginal fistulas associated with Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155:494-6.
267. Bandy LC, Addison A, Parker RT. Surgical management of rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:359-63.
268. Radcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE, Northover JM. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:94-9.
269. Cohen JL, Stricker JW, Schoetz DJ, Jr., Collier JA, Veidenheimer MC. Rectovaginal fistula in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:825-8.
270. O'Leary DP, Milroy CE, Durdey P. Definitive repair of anovaginal fistula in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:250-2.
271. Farkas AM, Gingold BS. Repair of rectovaginal fistula in Crohn's disease by rectal mucosal advancement flap. *Mt Sinai J Med* 1983;50:420-3.
272. Hesterberg R, Schmidt WU, Muller F, Roher HD. Treatment of anovaginal fistulas with an anocutaneous flap in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8:51-4.
273. Ozuner G, Hull TL, Cartmill J, Fazio VW. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:10-4.

274. Hull TL, Fazio VW. Surgical approaches to low anovaginal fistula in Crohn's disease. *Am J Surg* 1997;173:95-8.
275. Sher ME, Bauer JJ, Gelernt I. Surgical repair of rectovaginal fistulas in patients with Crohn's disease: transvaginal approach. *Dis Colon Rectum* 1991;34:641-8.
276. Bauer JJ, Sher ME, Jaffin H, Present D, Gelernt I. Transvaginal approach for repair of rectovaginal fistulae complicating Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213:151-8.
277. Chaikhouni A, Regueyra FI, Stevens JR. Adenocarcinoma in perineal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981;24:639-43.
278. Church JM, Weakley FL, Fazio VW, Sebek BA, Achkar E, Carwell M. The relationship between fistulas in Crohn's disease and associated carcinoma. Report of four cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:361-6.
279. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:992-6.
280. Ying LT, Hurlbut DJ, Depew WT, Boag AH, Taguchi K. Primary adenocarcinoma in an enterocutaneous fistula associated with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1998; 12:265-9.
281. Korelitz BI. Carcinoma arising in Crohn's disease fistulae: another concern warranting another type of surveillance. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2337-9.
282. Kulaylat MN, Gallina G, Bem J, Zeid M. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:826-8.
283. Wong NA, Shirazi T, Hamer-Hodges DW, Corfield AP, Lessells AM. Adenocarcinoma arising within a Crohn's-related anorectal fistula: a form of anal gland carcinoma?. *Histopathology* 2002;40:302-4.
284. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994;106:533-9.
285. Papadakis CA, Targan SA. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119:1148-57.
286. Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1977-97.
287. Pender SL, Tickle SP, Docherty AJ, Howie D, Wathen NC, MacDonald TT. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut. *J Immunol* 1997; 158:1582-90.
288. Pender SL, Fell JM, Chamow SM, Ashkenazi A, MacDonald TT. A p55 TNF receptor immunoadhesin prevents T cell-mediated intestinal injury by inhibiting matrix metalloproteinase production. *J Immunol* 1998; 160:4098-03.
289. Lukacs NW, Chensue SW, Strieter RM, Warmington K, Kunkel SL. Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF-alpha-inducible intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol* 1994; 152:5883-9.
290. Ardizzone S, Bianchi PG. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002;252:475-96.
291. Ten HT, van MC, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50:206-11.

292. van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van MC, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:1774-85.
293. Shen C, Maerten P, Geboes K, Van AG, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Infliximab induces apoptosis of monocytes and T lymphocytes in a human-mouse chimeric model. *Clin Immunol* 2005; 115:250-9.
294. Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, Geboes K, Van AG, Ceuppens J, Wagner C, Schaible T, Plevy SE, Targan SR, Rutgeerts P. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:463-73.
295. Comerford LW, Bickston SJ. Treatment of luminal and fistulizing Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:387-06.
296. Mouser JF, Hyams JS. Infliximab: A novel chimeric monoclonal antibody for the treatment of Crohn's disease. *Clin Ther* 1999;21:932-42.
297. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109:129-35.
298. McCabe W, Woody J, van Deventer SJ. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110(suppl 4):A962.
299. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-35.
300. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
301. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasilias E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
302. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Masters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-85.
303. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:912-20.
304. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P, Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357-63 .
305. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123:707-13.

306. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1451-7.
307. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:402-13.
308. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De VM, Van GA, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Malaise M, Belaiche J. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:818-24.
309. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:722-9.
310. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:771-5.
311. Orlando A, Colombo E, Hohn A, Biacone L, Rizello F, Viscido A, Sostegni R, Benazzato L, Castiglione F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Mocciaro F, Cassinotti A, Cosentino R, Geremia A, Morselli C, Angelucci E, Lavagna A, Rispo A, Bossa F, Scimeca D, Cottone M. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis* 2005;37:577-83.
312. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:445-9.
313. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjoqvist U, Lofberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53:849-53.
314. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
315. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122:1808-14.
316. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114:1161-8.
317. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, Farahmand BY, HELLERS G, Ahlbom A. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996; 110:1339-45.
318. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:621-30.
319. Hommes DW, van de Heistee BH, van der SM, Bartelsman JF, van Deventer SJ. Infliximab treatment for Crohn's disease: one-year experience in a Dutch academic hospital. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:81-6.
320. Hommes DW, van Deventer SJ. Infliximab therapy in Crohn's disease: safety issues. *Neth J Med* 2003; 61:100-4.

321. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3469-77.
322. Hanauer S, Schaible T, DeWoody K. Long term follow up of patients treated with Infliximab (Anti-TNF Alpha Antibody) in clinical trials. *Gastroenterology* 2000;18:A566.
323. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, Emmons J, Martinez A, Kelly KJ, Binion DG. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1408-14.
324. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354:1932-9.
325. Noman M, Vermeire S, Van Assche G. The effectiveness of immunosuppression to suppress the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:54-5.
326. Vermeire S. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:32-9.
327. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den BF, Veys EM, De KF. The effect of TNFalpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. *Lupus* 2005; 14:931-7.
328. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-04.
329. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Mannes S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-55.
330. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, Fortín J, Gasull MA. Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:29-33.
331. Mow WS, breu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliauskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:309-13.
332. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwiertman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN, Jr., Braun MM. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2565-70.
333. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003; 48:319-24.
334. Singh S, Rau N, Harris H. Cutaneous nocardiosis complicating Crohn's disease management with infliximab. Program and abstracts of the American College of Gastroenterology 66th Annual Scientific Meeting; October 22-24, 2001; Las Vegas, Nevada. (P254).
335. Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:1433-7.

336. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91:854-62.
337. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1991; 67:2015-9.
338. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH, Jr. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985; 56:2914-21.
339. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21:1024-9.
340. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; 121:1080-7.
341. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A, Hellers G. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107:1675-9.
342. FDA Board Document. Update on the TNF-alpha blocking agent;2003. Available at: FDA Board Document. Accessed Feb 13, 2006.
343. REMICADE (Infliximab) for iv injection. Prescribing information. Malvern, PA: Centocor, Inc; 2006.
344. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2862-9.
345. Ruiz-Jimeno T, Carvajal A, Mata C, Aurrecochea E. Demyelinating disease in a patient with psoriatic arthritis and family history of multiple sclerosis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:1457-8.
346. Munteis-Olivas E, Perez-Garcia C, Roquer-Gonzalez J, Maymo-Guarch J. Multiple sclerosis after treatment with anti-TNF-alpha antibodies. *Med Clin (Barc)* 2005;125:759.
347. Enayati PJ, Papadakis KA. Association of anti-tumor necrosis factor therapy with the development of multiple sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:303-6.
348. Thomas CW, Jr., Weinshenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:28-31.
349. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, Woody JN, Hartung HP, Polman CH. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 1996; 47:1531-4.
350. Seiderer J, Goke B, Ochsenkuhn T. Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients. A retrospective cohort study in 100 patients of a German University Hospital. *Digestion* 2004;70:3-9.
351. Cucurull E, Espinoza LR. Pancytopenia in a patient with scleroderma treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1273-4.
352. Roblin X, Serre-Debeauvais F, Phelip JM, Bessard G, Bonaz B. Drug interaction between infliximab and azathioprine in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:917-25.
353. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:84-6.

354. Foeldvari I, Kruger E, Schneider T. Acute, non-obstructive, sterile cholecystitis associated with etanercept and infliximab for the treatment of juvenile polyarticular rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:908-9.
355. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:686-7.
356. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:1624-5.
357. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
358. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:191-2.
359. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
360. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51:800-4.
361. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, Claudepierre P. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
362. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, Peppercorn MA. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3490-7.
363. Domenech E, Hinojosa J, Nos P, Garcia-Planella E, Cabre E, Bernal I, Gassull MA. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1107-13.
364. Rasul I, Wilson SR, MacRae H, Irwin S, Greenberg GR. Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:82-8.
365. Ardizzone S, Maconi G, Colombo E, Manzionna G, Bollani S, Bianchi Porro G. Perianal fistulae following infliximab treatment: clinical and endosonographic outcome. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:91-6.
366. Schwartz DA, White CM, Wise PE, Herline AJ. Use of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical therapy for patients with Crohn's perianal fistulas. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:727-32.
367. Spencer JA, Ward J, Beckingham IJ, Adams C, Ambrose NS. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of perianal fistulas. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:735-41.
368. Barker PG, Lunniss PJ, Armstrong P, Reznick RH, Cottam K, Phillips RK. Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano: technique, interpretation and accuracy. *Clin Radiol* 1994; 49:7-13.
369. Buchanan G, Halligan S, Williams A, Cohen CR, Tarroni D, Phillips RK, Bartram CI. Effect of MRI on clinical outcome of recurrent fistula-in-ano. *Lancet* 2002; 360:1661-2.
370. Hussain SM, Stoker J, Schouten WR, Hop WC, Lameris JS. Fistula in ano: endoanal sonography versus endoanal MR imaging in classification. *Radiology* 1996; 200:475-81.

371. Lee J, Koh D, Ong CN. Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable. *Comput Biol Med* 1989; 19:61-70.
372. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-10.
373. Sachar DB. Defining clinical activity in Crohn's disease In: Hanauer SB, Jewell DP, Rachmilewitz D, Scholmerich J, eds. *Inflammatory Bowel Disease*. Dordrecht: Kluwer Academia Publishers, 2002:32-9
374. Concerns A, Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med* 1991; 53:701-12
375. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:433-42.
376. Cosnes J, Cattán S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:244-50.
377. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, DeWoody K, Hendricks DF, Keenan GF, Winter HS. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:833-8.
378. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de MM, Barbato M, Mancini V, Bosco S, Cucchiara S. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36:342-7.
379. de Ridder L, Escher JC, Bouquet J, Schweizer JJ, Rings EH, Tolboom JJ, Houwen RH, Norbruis OF, Derkx BH, Taminiau JA. Infliximab therapy in 30 patients with refractory pediatric crohn disease with and without fistulas in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:46-52.
380. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, Goulet O, Lachaux A, Turck D, Maurage C, Morali A, Sokal E, Belli D, Stoller J, Cadranet S, Ginies JL, Viola S, Huet F, Languepin J, Lenaerts C, Bury F, Sarles J. Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:745-50.
381. kugathsan S. Prolenged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S40-3
382. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le QY, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110:424-31.
383. Luna-Chadid M, Pérez Calle JL, Mendoza JL, Vera MI, Bermejo AF, Sánchez F, López San Román A, Froilán C, González-Lara V, García-Paredes J, Fernández-Blanco I, Abreu L, Casis B, Solís Herruzo JA, Gisbert JP, Maté-Jiménez J. Factores predictivos de respuesta a infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:379-84.